

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.16.001

## 孕期维生素 A 缺乏对大鼠子代肝脏脂质合成的影响\*

魏小平<sup>1,2</sup>, 周 静<sup>3</sup>, 王宏英<sup>4</sup>, 陈 洁<sup>1,2</sup>, 肖晓秋<sup>4</sup>, 李廷玉<sup>1,2,△</sup>

(1. 重庆医科大学附属儿童医院营养研究中心, 重庆 400014; 2. 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014; 3. 重庆医科大学附属儿童医院门诊部, 重庆 400014; 4. 重庆医科大学附属第一医院脂糖代谢实验室, 重庆 400014)

**[摘要]** **目的** 通过孕期维生素 A(VA)缺乏大鼠模型,探讨孕期 VA 缺乏对子代肝脏组织中脂质合成的影响。**方法** 建立大鼠孕期 VA 缺乏模型,分 VA 正常(VAN)、VA 缺乏(VAD)、VA 缺乏后补充(VAS)3 组,检测子代血脂水平;肝脏中乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)、脂肪酸合成酶(FAS)、固醇调节元件结合蛋白(SREBP1)等脂质合成分子的 mRNA 表达变化;观察子代肝脏组织切片 HE 染色后脂滴沉积情况。**结果** VAD 组的 HDL-C 水平显著低于 VAN 组和 VAS 组( $P < 0.05$ ),而 VAN 组和 VAS 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。TG 水平在 3 组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。VAD 组 ACC1、FAS、SREBP1 mRNA 表达水平显著增加。VAD 组肝脏出现较多的脂滴沉积,细胞质中有部分脂滴空泡;而 VAS 组和 VAN 组肝细胞排列规则,未见明显脂滴沉积。**结论** 孕期 VA 缺乏可诱发大鼠子代肝脏脂质合成通路的异常活化,造成脂质代谢紊乱。

**[关键词]** 维生素 A; 肝脏; 脂代谢; 大鼠, Sprague-Dawley

**[中图分类号]** R153.2

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)16-2161-03

## Influence of gestational vitamin A deficiency on liver lipid synthesis in offspring of rats\*

Wei Xiaoping<sup>1,2</sup>, Zhou Jing<sup>3</sup>, Wang Hongying<sup>4</sup>, Chen Jie<sup>1,2</sup>, Xiao Xiaoqiu<sup>4</sup>, Li Tingyu<sup>1,2,△</sup>

(1. Children's Nutrition Research Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 2. Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing 400014, China; 3. Outpatient Department, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China; 4. Laboratory of Lipid & Glucose Metabolism, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the influence of gestational vitamin A(VA) deficiency on lipid synthesis in offspring liver tissue by using the rat model of gestational vitamin A deficiency. **Methods** The rat model of gestational VA deficiency was established and divided into the normal AV, VA deficiency and VA deficiency and supplement (VAD) groups. The offspring blood lipid levels were detected. The mRNA expression changes of lipid synthesis molecule ACC1, FAS and SREBP1 in liver were detected; the lipid droplet deposition situation after HE staining in offspring liver tissue section was observed. **Results** The HDL-C level of the VAD group was significantly lower than that of the VA normal group (VAN group and VAS group,  $P < 0.05$ ), and the difference between the VAN group and VAS group had no statistical difference ( $P > 0.05$ ). The TG level had statistically significant difference among the three groups ( $P < 0.05$ ). The ACC1, FAS and SREBP1 mRNA expression levels in the VAD group were significantly increased. The liver in the VAD group appeared more lipid droplet deposit with partial lipid droplet vacuoles in cytoplasm; while the liver cells in the VAS and VAN groups showed the regular arrangement without obvious lipid droplet deposit. **Conclusion**

Gestational VA deficiency may induce the abnormal activation of liver lipid synthesis pathway in rat offspring and causes lipid metabolic disturbance.

**[Key words]** vitamin A; liver; lipids metabolism; rats, Sprague-Dawley

维生素 A(VA)是一类源于  $\beta$  紫香酮的衍生物,是一种重要的微量营养素,VA 缺乏(VAD)是全球三大微量营养素缺乏性疾病和营养公共卫生问题,尤其在经济欠发达国家 VAD 问题非常严峻<sup>[1]</sup>。VAD 与各种疾病相关,VA 对促进正常视力、繁殖、免疫功能和细胞分化的重要性已被普遍证明<sup>[2]</sup>。近年来,VA 在脂肪组织生物学、肥胖症和 2 型糖尿病方面的重要性也趋于明显<sup>[3-4]</sup>。有研究报道,VA 的干预可以降低肥胖大鼠的肥胖程度<sup>[5]</sup>,但是具体机制尚不清楚。肝脏是 VA 发挥生理机能的重要场所,也是人体脂代谢的重要场所。为了进一步明确 VA 与肥胖、代谢紊乱之间的关系,找到 VA 影响脂代谢的调控通路和分子机制,本研究通过已建立的孕期 VA 缺乏大鼠模型,探讨孕期 VAD 对大鼠子代肝脏脂质合成的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 材料** 健康雌性 SD 大鼠 60 只,购于第三军医大学实验动物中心,体质量 210~240 g,动物随机分为 3 组:VA 正常组(VAN 组)、VA 缺乏组(VAD 组)、VA 缺乏后补充组(VAS 组)。饲料自制,VAN 正常组的饲料,加入 VA 的量为 6 500 IU/kg,VAD 组的饲料,加入 VA 的量为 400 IU/kg,饲料制作在重庆医科大学附属儿童医院营养研究中心完成。检测目的基因的引物由英潍捷基(上海)贸易有限公司合成。

**1.2 动物模型建立及处理** 动物造模方法来源于课题组前期专利<sup>[6]</sup>,VAN 组:从母鼠孕期和哺乳期,到仔鼠生后 12 周龄,母鼠和仔鼠均喂养 VA 正常饲料,母鼠共 10 只,仔鼠从每窝中随机抽取,雌雄各 1 只,仔鼠共 20 只。VAD 组:从母鼠孕期和

哺乳期,到仔鼠生后 12 周龄,母鼠和仔鼠均喂养 VA 缺乏饲料。母鼠共 10 只,仔鼠从每窝中随机抽取,雌雄各 1 只,共 20 只。VAS 组:母鼠孕期和哺乳期喂养 VA 缺乏饲料,仔鼠断奶后到仔鼠 12 周龄喂养 VA 正常饲料。母鼠共 10 只,仔鼠从每窝中随机抽取,雌雄各 1 只,共 20 只。实验大鼠喂养于重庆医科大学附属儿童医院动物实验中心 SPF 饲养间,仔鼠均在 12 周龄时处死,取血分离血清,并取肝脏组织,部分放入装有 RNA 保护液的 EP 管中,用于 mRNA 检测,部分用 4% 多聚甲醛保存,用于 HE 染色。

**1.3 指标检测及方法** 采用反相高效液相色谱法(HPLC)检测血清中的 VA 水平,所用仪器为日本岛津 LC-20A 高效液相色谱仪(流动相为甲醇:水=97:3)。采用全自动生化分析仪检测血清中 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平。采用 Real time Q-PCR 检测大鼠肝脏组织脂代谢相关分子肝脏中乙酰辅酶 A 羧化酶 1(ACC1)、脂肪酸合成酶(FAS)、固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP1)的表达情况。用肝脏组织切片,HE 染色后显微镜下观察各组大鼠脂滴沉积和肝细胞超微结构特点。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,单因素多组比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK 法,母鼠建模前后血清 VA 值采用配对 *t* 检验,假设检验 *P* 值(双侧检验),以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 建模后各组仔鼠血清 VA 水平** VAN 组的仔鼠在出生时、断奶(3 周龄)时、12 周龄时这 3 个时间点的血清 VA 水平都显著高于 VAD 组和 VAS 组的仔鼠( $P < 0.05$ ),VAD 组和 VAS 组的仔鼠在出生时和 3 周龄时,两组间血清 VA 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),而当仔鼠 12 周龄时,VAS 组的血清 VA 水平显著高于 VAD 组仔鼠的血清 VA 水平( $P < 0.05$ )。仔鼠 12 周龄时,VAD 组血清 VA 水平处于缺乏状态( $\leq 0.7 \mu\text{mol/L}$ ),VAN 组和 VAS 组的血清 VA 水平都达到了正常状态( $\geq 1.05 \mu\text{mol/L}$ ),VAN 组和 VAS 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组仔鼠从出生到 12 周龄时血清 VA 水平( $\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}, n=20$ )

组别	出生时检测	3 周龄时检测	12 周龄时检测
VAN 组	1.57±0.12 <sup>b</sup>	1.46±0.11 <sup>b</sup>	1.51±0.12 <sup>b</sup>
VAD 组	1.02±0.07 <sup>a</sup>	0.89±0.16 <sup>a</sup>	0.65±0.06 <sup>a</sup>
VAS 组	0.99±0.13 <sup>a</sup>	0.83±0.07 <sup>a</sup>	1.48±0.05 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与 VAN 组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与 VAD 组比较。

**2.2 血脂水平** 3 组之间的 TC、LDL-C 水平差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。TG 水平在 3 组之间均差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),VAD 组的 TG 水平高于 VAS 组的 TG 水平高于 VAN 组的 TG 水平。VAD 组的 HDL-C 水平显著低于 VAN 组和 VAS 组( $P < 0.05$ ),VAN 组和 VAS 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

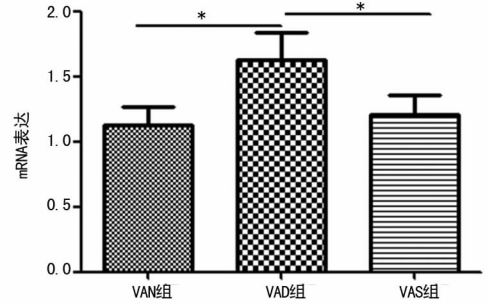
表 2 各组仔鼠 12 周龄时血脂水平( $\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}, n=20$ )

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
VAN 组	1.20±0.09	0.76±0.08 <sup>b</sup>	0.89±0.07 <sup>b</sup>	0.17±0.03
VAD 组	1.24±0.08	1.25±0.07 <sup>a</sup>	0.63±0.06 <sup>a</sup>	0.18±0.02
VAS 组	1.23±0.04	0.99±0.08 <sup>ab</sup>	0.81±0.06 <sup>b</sup>	0.18±0.02

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与 VAN 组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与 VAD 组比较。

## 2.3 PCR 检测大鼠肝脏中脂质合成相关分子的表达

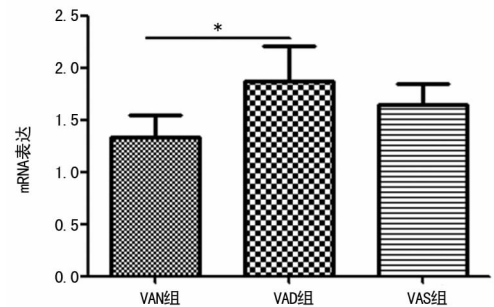
**2.3.1 各组大鼠肝脏中 ACC1 mRNA 的表达水平** 由图 1 可知,VAD 组 ACC1 mRNA 表达水平显著高于 VAN 组和 VAS 组( $P < 0.05$ ),VAS 组和 VAN 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。



\*: $P < 0.05$ ,与 VAD 组比较。

图 1 大鼠肝脏中 ACC1 mRNA 的表达水平

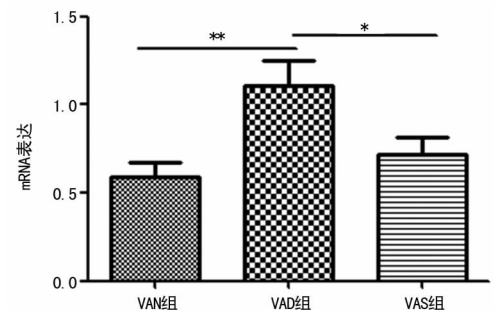
**2.3.2 各组大鼠肝脏中 FAS mRNA 的表达水平** 由图 2 可知,VAD 组 FAS mRNA 表达水平显著高于 VAN 组( $P < 0.05$ ),VAS 组和 VAD 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),VAS 组和 VAN 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。



\*: $P < 0.05$ ,与 VAD 组比较。

图 2 大鼠肝脏中 FAS mRNA 的表达水平

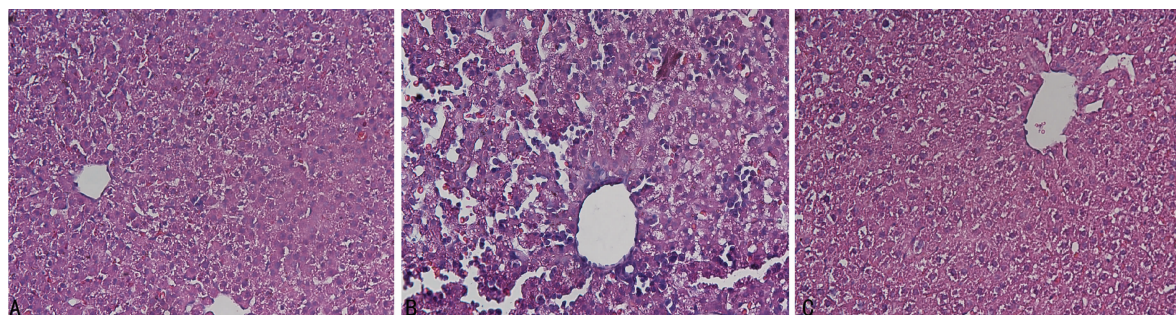
**2.3.3 各组大鼠肝脏中 SREBP1 mRNA 的表达水平** 由图 3 可知,VAD 组的 SREBP1 mRNA 表达水平显著高于 VAN 组( $P < 0.01$ )和 VAS 组( $P < 0.05$ )。VAS 组和 VAN 组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。



\*: $P < 0.05$ ,与 VAD 组比较;\*\*: $P < 0.01$ ,与 VAD 组比较。

图 3 大鼠肝脏中 SREBP1 mRNA 的表达水平

**2.4 各组大鼠肝脏组织切片 HE 染色后形态观察** 肝脏组织切片 HE 染色,在显微镜下观察各组大鼠肝脏组织的形态学变化,结果显示,VAD 组肝脏出现较多的脂滴沉积,胞浆中有部分脂滴空泡,VAS 组和 VAN 组肝细胞排列规则,未见明显脂滴沉积,见图 4。



A:VAN 组;B:VAD 组;B:VAS 组。

图 4 各种大鼠肝脏组织形态学变化( $\times 200$ )

### 3 讨 论

脂质合成是肝脏的脂肪酸代谢的重要部分,其中 ACC1 和 FAS 是脂肪酸合成的两个十分关键的酶,在调节脂肪酸合成中有重要的作用<sup>[7-8]</sup>。在肥胖等脂质紊乱发生机制的研究中,脂肪酸的合成是重要的途径。SREBPs 家族在脂质合成过程中起到了一定的转录因子的调控作用<sup>[9-10]</sup>。在本课题中,作者针对脂质合成,对脂质代谢的关键核转录因子 SREBP1 和脂肪酸合成的关键酶 ACC1、FAS 进行了研究。有研究证实,SREBP1 可以直接参与调控有关脂肪酸合成酶 ACC1 和 FAS 的表达水平<sup>[11-12]</sup>。在本研究中发现 VAD 组的肝脏中 SREBP1 基因的表达,显著高于 VAN 组和 VAS 组,VA 补充后 SREBP1 基因的表达下降,VA 补充后 SREBP1 基因的表达水平和 VAN 组差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因此,作者推测,SREBP1 可能参与到 VA 对脂质代谢的调控中,同时,本研究发现,VA 缺乏同时上调了肝脏中 ACC1 和 FAS 的表达水平,因此可以证实,VA 缺乏和脂质合成紊乱有重要的关系。在对 VAS 组的研究发现,VA 补充后显著降低了肝脏中 ACC1 的表达,而并未显著降低 FAS 的表达。因此,作者推测 VA 参与脂质代谢调控,可能是通过调节 SREBP1 基因的表达,从而调控 ACC1 的表达,继而进一步调控脂肪酸合成。而 VA 是否能调控 FAS 的表达,在本研究中尚不能证明,VA 缺乏引起的 FAS 表达显著升高,而 VA 补充并未显著下调 FAS 水平,可能是存在其他途径对 FAS 表达造成影响。

目前有关 VA 对 SREBP1 的影响机制尚不明确,但有研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)和 SREBP-1 有关联,而 PPAR 和维甲类 X 受体(RXR)可相互作用<sup>[13]</sup>。Ronis 等<sup>[14]</sup>发现,激活 PPAR 信号通路与抑制 SREBP-1 信号通路可以改善胰岛素抵抗(IR)。上述研究中提到的 PPAR 和 VA 代谢物有紧密的联系,VA 及其代谢物的分子作用是通过包括视黄酸受体(RAR)和维甲类 X 受体(RXR)在内的细胞核激素受体家族的相互作用反映出来的,除形成 RXR:RXR 同源二聚体之外,RXR 还会与 RAR 形成异质二聚体(RAR:RXR),并与过氧化物酶体增殖因子活化受体(PPAR:RXR)相搭配<sup>[15]</sup>,因此作者推测 VA 通过配体受体相互作用,调控 PPAR,然后调控 SREBP1 这一途径可能是 VA 调控 SREBP1 的通路之一。但这仅是推测,还需进一步深入研究证实。

### 参 考 文 献

[1] Bailey RL, West KP, Black RE. The epidemiology of global micronutrient deficiencies[J]. *Ann Nutr Metab*, 2015, 66(Suppl 2):22-33.  
 [2] Sirisinha S. The pleiotropic role of vitamin A in regulating

mucosal immunity[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2015, 33(2):71-89.

[3] Ziouzenkova O, Plutzky J. Retinoid metabolism and nuclear receptor responses; new insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex[J]. *FEBS Lett*, 2008, 582(1):32-38.  
 [4] Cione E, Caroleo MC, Cannataro R, et al. Vitamin A and diabetes; new insight for drug discovery[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2016, 16(9):738-742.  
 [5] Malarkey SM, Vajreswari A, Giridharan NV. Vitamin A regulates obesity in WNIN/Ob obese rat; independent of stearoyl-CoA desaturase-1[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 370(2):243-247.  
 [6] 李廷玉, 陈洁, 刘友学, 等. 孕前开始的维生素 A 缺乏母鼠及其仔鼠动物模型的构建方法: 中国专利, ZL2010102330328[P]. 2012-02-15.  
 [7] 李宏亮, 萧建中, 杨文英. 乙酰辅酶 A 羧化酶作为糖尿病治疗新靶点研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2006, 86(36):2586-2588.  
 [8] Mark M, Ghyselinck NB, Chambon P. Function of retinoid nuclear receptors; lessons from genetic and pharmacological dissections of the retinoic acid signaling pathway during mouse embryogenesis[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2006, 46(6):451-480.  
 [9] Hagen RM, Rodriguez-Cuenca S, Vidal-Puig A. An allostatic control of membrane lipid composition by SREBP1[J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(12):2689-2698.  
 [10] Wang CM, Yuan RS, Zhuang WY, et al. Schisandra polysaccharide inhibits hepatic lipid accumulation by downregulating expression of SREBPs in NAFLD mice[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1):195.  
 [11] Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, et al. SREBP-1-independent regulation of lipogenic gene expression in adipocytes[J]. *J Lipid Res*, 2007, 48(7):1581-1591.  
 [12] 陈洁, 陈东风. 非酒精性脂肪性肝病发病机制的部分进展[J]. *重庆医学*, 2009, 38(15):1956-1958.  
 [13] Nickkho-Amiry M, McVey R, Holland C. Peroxisome proliferator-activated receptors modulate proliferation and angiogenesis in human endometrial carcinoma[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(3):441-453.  
 [14] Ronis MJ, Chen Y, Badeaux J, et al. Dietary soy protein isolate attenuates metabolic syndrome (下转第 2166 页)

组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。分析原因: VBN 生成到达病灶的支气管路径, 引导支气管镜、活检钳到达目标亚断支气管, 在 EBUS 探头的配合下, 实时明确是否到达目标病灶, 从而提升诊断率。值得一提的是, 虽然 39 项 3 052 例病变的荟萃分析提示, CT 引导下经皮肺穿刺较 EBUS 有更高的诊断率<sup>[9]</sup>, 但其并发症较 EBUS 高的多<sup>[10-11]</sup>, 因而限制了其大力推广性。虽然本文 VBN 组与对照组诊断率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但 Asano 及同事的试验提示 VBN 引导超细支气管镜可使后前位胸片不能发现、右肺上叶或第三级支气管所在之周围肺野内的病变诊断率提升<sup>[12]</sup>。其次, VBN 组及对照组均在直径小于或等于 2 cm 的病灶中诊断率低于直径大于 2 cm 的病灶, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而 EBUS+VBN 组、EBUS 组在直径小于或等于 2 cm 的病灶中诊断率低于直径大于 2 cm 的病灶, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 提示 VBN 联合 EBUS 或 EBUS 引导时, 病灶大小对诊断率的影响降低, 从而体现出在肺外周小结节诊断中的优越性。另外, EBUS+VBN 组较 EBUS 组定位病变时间及操作时间均短, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 提示 EBUS+VBN 可缩短发现目标病灶及整体操作时间, 以上验证了 EBUS+VBN 诊断肺外周结节时的快速准确性。最后, 并发症方面有 Meta 分析, 采用辅助支气管镜技术时发生呼吸衰竭的概率约 0.1%, 气胸、出血约 1.5%<sup>[13-14]</sup>, 由此可见, 以上技术是安全有效的。

本研究每组仅 60 例, 总共 240 例患者, 样本量较小, 以上 4 组在不同病变部位诊断率有无差异未涉及, 有报道指出, EBUS 在肺上叶的外周结节应用中有些困难<sup>[15]</sup>, 而 VBN 在支气管树扭曲角度过大, 气道突发狭窄等情况下, 重建支气管树存在难度, 后续需进一步深入研究。

综上所述, 笔者认为 EBUS+VBN 联合可提高肺外周结节的诊断率, 缩短操作时间, 是一项安全有效的技术。

## 参考文献

- [1] River MP, Mehta AC. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2013, 143(5):142-165.
- [2] Spiro SG, Gould MK, Colice GL, et al. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines(2nd edition) [J]. Chest, 2007, 132(1):149-160.
- [3] Steinfert DP, Khor YH, Manser RL, et al. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis[J]. Eur Respir J, 2011, 37(4):902-910.
- [4] Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically[J]. Chest, 2004, 126(3):959-965.
- [5] Asano F. Virtual bronchoscopic navigation[J]. Clin Chest Med, 2010, 31(1):75-85.
- [6] Ishida T, Asano F, Yamazaki K, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomized trial[J]. Thorax, 2011, 66(12):1072-1077.
- [7] Matsuno Y, Asano F, Shindoh J, et al. CT-guided ultrathin bronchoscopy: bioptic approach and factors in predicting diagnosis[J]. Int Med, 2011, 50(19):2143-2148.
- [8] Asano F, Shinagawa N, Ishida T, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy a randomized clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(3):327-333.
- [9] Czarnecka K, Yasufuku K. Interventional pulmonology: focus on pulmonary diagnostics[J]. Respirology, 2013, 18(1):47-60.
- [10] Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule[J]. Chest, 2012, 142(2):385-393.
- [11] Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nation-wide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy[J]. Respir Res, 2013, 10(14):50.
- [12] Asano F, Shinagawa N, Ishida T, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy. A randomized clinical trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188(3):327-333.
- [13] Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule[J]. Chest, 2012, 142(2):385-393.
- [14] Tamiya M, Okamoto N, Sasada S, et al. Diagnostic yield of combined bronchoscopy and endobronchial ultrasonography, under LungPoint guidance for small peripheral pulmonary lesions[J]. Respirology, 2013, 18(5):834-839.
- [15] Haas AR, Vachani A, Serman DH. Advances in diagnostic bronchoscopy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5):589-597.

(收稿日期: 2017-01-02 修回日期: 2017-03-06)

(上接第 2163 页)

in rats via effects on PPAR, LXR, and SREBP signaling [J]. J Nutr, 2009, 139(8):1431-1438.

- [15] SanGiovanni JP, Chen J, Sapienza P, et al. DNA sequence variants in PPARGC1A, a gene encoding a coactivator of the w-3 LCPUFA sensing PPAR-RXR transcription com-

plex, are associated with NV AMD and AMD-associated loci in genes of complement and VEGF signaling pathways[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e53155.

(收稿日期: 2017-01-06 修回日期: 2017-03-10)