

· 基础研究 ·

双酚S对高脂饮食斑马鱼脂代谢的影响及机制

余 翠^{1,2}, 武 琳¹, 陈 忠^{2,3*}, 杨 明⁴

¹上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306; ²上海健康医学院附属第六人民医院东院心内科, 上海 201306; ³上海交通大学附属第六人民医院东院心内科, 上海 201306; ⁴上海大学环境与化工学院, 上海 200444

[摘要] 目的: 研究双酚S(bisphenol S, BPS)对斑马鱼脂代谢的影响及可能机制。方法: 用高脂饮食饲养的斑马鱼幼鱼为模型, 研究不同浓度 BPS 暴露对斑马鱼尾部血管中脂质沉积的影响, 进一步通过 ELISA 和荧光定量 RT-PCR 检测脂代谢相关蛋白和基因的表达水平来研究其可能机制。结果: 在 1 和 10 $\mu\text{g/L}$ 的 BPS 暴露下, 幼鱼血管中胆固醇积累显著降低 ($P < 0.01$)。在饲料为 42 mg/皿投喂量下, BPS 暴露组斑马鱼血管中脂质积累量均显著性下降 ($P < 0.01$)。100 $\mu\text{g/L}$ 的 BPS 暴露组中 RXR α 蛋白表达量显著性降低 ($P < 0.05$); 10 $\mu\text{g/L}$ BPS 暴露可显著促进 hmgcr α 基因的表达 ($P < 0.05$), 而 ldlr α 和 rxr α 的表达分别在 100 和 1 000 $\mu\text{g/L}$ BPS 暴露下受到显著抑制 (P 均 < 0.05), ror α 基因表达量在 0.1、1.0、100.0 $\mu\text{g/L}$ BPS 暴露后显著降低 (P 均 < 0.05), 1 000 $\mu\text{g/L}$ 的 BPS 暴露后降低更加明显 ($P < 0.01$)。结论: BPS 对斑马鱼幼鱼脂代谢的影响与高脂饲料的投喂量及脂代谢相关基因的表达异常有关, 其影响机制可能与 rxr/ror 信号通路相关。

[关键词] BPS; 斑马鱼; 脂代谢; 信号通路

[中图分类号] R589.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)07-981-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200709

Effects and mechanism of BPS on lipid metabolism of zebrafish with high-fat diet

YU Cui^{1,2}, WU Lin¹, CHEN Zhong^{2,3*}, YANG Ming⁴

¹College of Fisheries and Life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306; ²Department of Cardiology, Shanghai University of Medicine and Health Sciences Affiliated Sixth People's Hospital East, Shanghai 201306; ³Department of Cardiology, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital East, Shanghai 201306; ⁴College of Environmental and Chemical Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444, China

[Abstract] **Objective:** To study the effects of bisphenol S (BPS) on lipid metabolism in zebrafish with high-fat diet and its potential mechanism. **Methods:** The effects of BPS in different concentration on lipid deposition in the blood vessels of zebrafish with high-fat diet were studied, and the changes of lipid metabolism-related proteins and genes were detected by ELISA and quantitative RT-PCR. **Results:** The cholesterol accumulation in the larvae blood vessels was significantly decreased under the exposure of 1 and 10 $\mu\text{g/L}$ BPS ($P < 0.01$). When fed with high-fat diet 42 mg/dish, the lipid accumulation in the larvae blood vessels of the BPS exposed group was also significantly decreased ($P < 0.01$). The expression level of RXR α protein was significantly reduced in the 100 $\mu\text{g/L}$ BPS exposed group ($P < 0.05$). The gene expression of hmgcr α was significantly induced by 10 $\mu\text{g/L}$ BPS exposure ($P < 0.05$), and the mRNA levels of ldlr α and rxr α were all significantly decreased in the 100 $\mu\text{g/L}$ and 1 000 $\mu\text{g/L}$ BPS exposed group (all $P < 0.05$). While the expression of ror α gene was reduced after exposure of 0.1, 1.0, 100.0 $\mu\text{g/L}$ BPS (all $P < 0.05$), and it was lower after exposure of 1 000 $\mu\text{g/L}$ BPS ($P < 0.01$). **Conclusion:** The effect of BPS on lipid metabolism of zebrafish larvae was related to the feeding amount of high-fat diet and abnormal expression of lipid metabolism related genes, and its mechanism may be related to rxr/ror signaling pathway.

[Key words] BPS; zebrafish; lipid metabolism; signaling pathway

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(07):981-985, 1020]

[基金项目] 上海健康医学院师资人才百人库项目(2017026); 上海市第六人民医院东院项目(院学科2017006)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhongchen7498@hotmail.com

高脂饮食促进血脂升高,造成脂代谢异常。饮食习惯^[1-2]和环境因素^[3-4]对动物脂代谢会产生影响。双酚A(bisphenol A,BPA)是具有雌激素效应的一种环境内分泌干扰物,对动物具有生殖、免疫、神经及代谢毒性^[5],已经被很多国家限制使用。双酚S(bisphenol S,BPS)越来越多地用作BPA替代物,可在环境、血液和尿液中检测到^[6-8]。BPS可能引起脂代谢异常,促进脂肪生成^[9]。而生活中高脂饮食与环境因素并不是单独存在的,高脂饮食和BPS暴露联合作用时对动物脂质代谢产生何种影响尚不清楚。本文采用5%胆固醇饲料作为高脂饲料,研究环境相关浓度BPS暴露对高脂饮食斑马鱼脂代谢的影响及其可能作用机制,以阐明BPS对动物的毒理作用。

1 材料和方法

1.1 材料

野生型(AB系)和转基因型Flil-EGFP(AB系)斑马鱼均购自武汉水生所国家斑马鱼资源中心。本研究经上海市第六人民医院动物福利伦理委员会批准(批准号:2018-0203)。BPS(Sigma公司,美国),DMSO(上海生工生物工程有限公司),60×E3培养液配制:17.2 g NaCl、0.76 g KCl、2.9 g CaCl₂·2H₂O和4.9 g MgSO₄·7H₂O溶于超纯水并定容至1 L。胆固醇(北京博易汇科生物技术有限公司),荧光胆固醇酯类似物(cholesteryl bodipy 524/563 C11, Invitrogen公司,美国),PPAR γ ELISA检测试剂盒、RXR α ELISA检测试剂盒(上海江莱生物科技有限公司),总RNA提取试剂盒、逆转录试剂盒(大连宝生物工程有限公司),体视荧光显微镜(ZEISS公司,德国),普通PCR热循环仪(C1000,美国Bio-Rad公司),实时荧光定量PCR仪(CFX Connect,美国Bio-Rad公司)。

1.2 方法

1.2.1 斑马鱼饲养及胚胎收集

斑马鱼成鱼饲养在循环水族养殖系统中,水温(28±1)℃,光照周期为14 h(光亮):10 h(黑暗),喂食丰年虾2次/d。野生型斑马鱼胚胎收集:将健康的野生型斑马鱼成鱼(雌:雄=1:2)置于交配盒中用隔板分开并过夜,次日清晨收集抽掉隔板后1.5 h内的鱼卵。在显微镜下挑出健康的卵置于1×E3培养液中,放入28℃恒温培养箱中,培养5 d后于显微镜下挑出健康的斑马鱼幼鱼用于后续实验。转基因型Flil-EGFP斑马鱼胚胎收集:与上述野生型斑马鱼交配方法相同,受精后48 h(48 hpf)将斑马鱼幼鱼置

于体视荧光显微镜下,挑选出血管具有绿色荧光蛋白表达的幼鱼置于28℃恒温培养箱中,培养5 d后挑出健康的幼鱼用于后续实验。

1.2.2 高脂饮食斑马鱼胚胎暴露实验

野生型斑马鱼喂食5%胆固醇饲料,转基因型Flil-EGFP斑马鱼喂食添加胆固醇示踪剂的5%胆固醇饲料,饲料参照文献方法进行配制^[10]。将5 dpf野生型斑马鱼和转基因型Flil-EGFP斑马鱼幼鱼随机分为空白对照组(E3培养液)、溶剂对照组(0.005% DMSO)和BPS(0.1、1.0、10.0、100.0和1 000.0 μ g/L)暴露组。每组30尾幼鱼置于培养皿中,每个浓度设置3个平行组,连续喂养5%胆固醇饲料(饲料中添加胆固醇示踪剂)10 d,每天喂食2次,每次35 mg/皿。配制10 g/L BPS作为储存液,DMSO作助溶剂,使用时用1×E3培养液稀释为相应浓度的BPS溶液。

1.2.3 体视荧光显微镜采集幼鱼图像

每组挑选15条幼鱼,用2%的甲基纤维素固定,使斑马鱼侧面平躺在载玻片上,在体视荧光显微镜下对幼鱼尾部进行图像采集,用蔡司ZEN分析软件对尾部动脉感兴趣区的红色荧光光密度进行测定,感兴趣区主要是斑马鱼动脉且泄殖腔之后第3~6体节位置。

1.2.4 不同投喂量高脂饮食对斑马鱼脂质沉积的影响

对BPS各暴露组中的转基因斑马鱼(5 dpf)分别喂食21 mg/皿和42 mg/皿10 d,挑选15条幼鱼,然后采集转基因斑马鱼尾部动脉血管感兴趣区图像,感兴趣区红色荧光光密度值代表血管中胆固醇的积累量。

1.2.5 脂代谢相关蛋白及基因水平检测

将5 dpf的野生型斑马鱼连续喂养5%胆固醇饲料10 d,每天喂食2次,每次35 mg/皿,每皿30条幼鱼,每个BPS暴露浓度设置3个平行组。暴露后收集20条幼鱼作为1个样本储存于-80℃冰箱待用。组织样本的处理方法:按组织重量(g):体积(mL)=1:9的比例加入9倍体积的生理盐水于冰上进行机械匀浆,然后将匀浆液置于离心机5 000 g,离心10 min,取上清液于新的离心管中。用ELISA检测法测定脂代谢相关蛋白PPAR γ 和RXR α 。重复同样的暴露实验和组织样品处理方法,收集20条幼鱼作为1个样本,使用RNA提取试剂盒和逆转录试剂盒提取每个样本的总RNA。用qRT-PCR分析胆固醇代谢相关基因和脂质代谢相关通路基因hmgcr α 、ldlr α 、ppar γ 、rxr α 和ror α 的相对表达量。rp113 α 为内参基因,各基因的引物序列如表1。

表1 PCR引物序列
Table 1 PCR primer sequence

基因名称	引物序列(5'→3')	产物长度(bp)
rp113α	F:TCTGGAGGACTGTAAGAGGTATGC R:AGACGCACAATCTTGAGAGCAG	148
hmgcrα	F:CCAGTCAGGAGTGTCCAGGT R:TGCCTGCTTAGTGCATGTTC	185
ldlrα	F:ATGCCGACTGTGCCGACAATTC R:TCCGCTCCTCCATCACACTTCC	151
ppary	F:TGCCGCATACACAAGAAGAG R:ATGTGGTTCACGTCACCTGGA	158
rxrα	F:ATAGACACTTTCCTCATGGAG R:AAACTGATTGCTGGTACTG	346
rorα	F:AGCACCCAGCGCCTATGG R:GTGTTTCTGCACTTCCGCAT	355

1.3 统计学方法

应用SPSS20.0对数据进行统计分析,定量数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,Kolmogorov-Smirnov和Levene方法检验数据的正态分布与方差的齐性,单因素方差进行数据分析,LSD法进行组间比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BPS暴露对高脂饮食斑马鱼幼鱼血管脂质沉积的影响

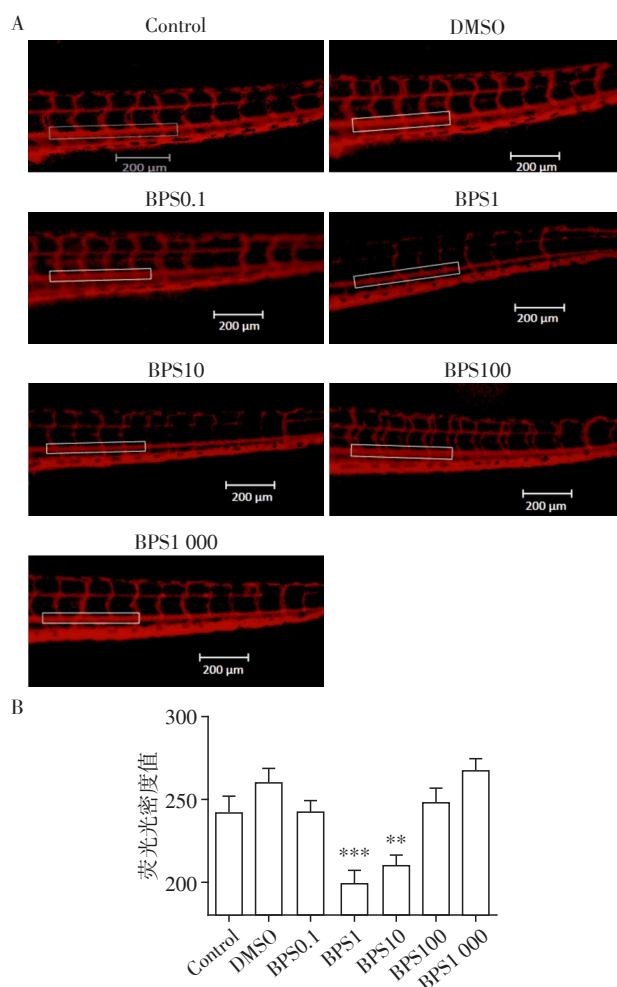
图1A数据来自显微镜图像处理,图1B显示DMSO溶剂对照组与空白对照组的尾部血管胆固醇积累没有明显差异($P > 0.05, n=15$)。1 μg/L和10 μg/L BPS暴露后可以显著抑制高脂饮食斑马鱼幼鱼血管胆固醇($P < 0.01, n=15$)。

2.2 不同投喂量高脂饮食对BPS暴露斑马鱼幼鱼脂质沉积的影响

图2A显示,在21 mg/皿投喂量下,与DMSO溶剂组相比,BPS暴露组斑马鱼血管中胆固醇的积累量无显著性差异($P > 0.05, n=15$)。图2B显示,在42 mg/皿的投喂量下,与DMSO溶剂组相比,BPS暴露组斑马鱼血管中脂质积累量均显著下降($P < 0.01, n=15$)。

2.3 BPS暴露对高脂饮食幼鱼PPARγ和RXRα蛋白水平的影响

如图3A所示,与DMSO溶剂组相比,BPS暴露组PPARγ蛋白表达量没有显著性变化($P > 0.05$)。图3B显示,与DMSO溶剂组相比,100 μg/L BPS暴



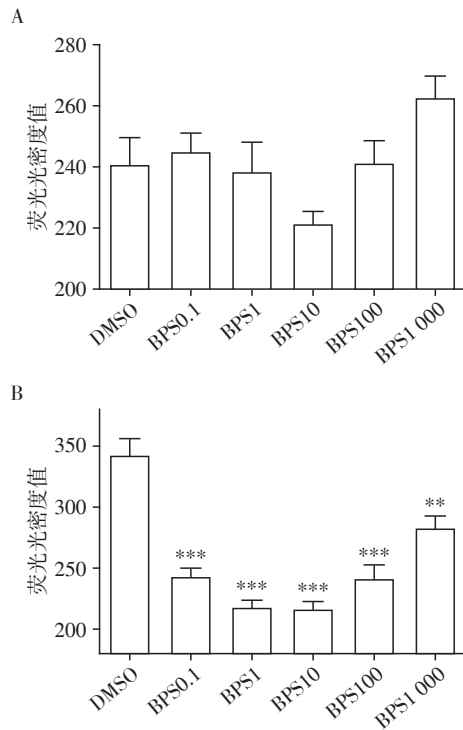
A: 体视荧光显微镜下,各浓度组幼鱼尾部血管脂质沉积,白色距框为感兴趣区($\times 50$);B: Control组(E3培养液)、DMSO对照组和各BPS暴露组的荧光光密度值。与DMSO对照组相比,** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$ ($n=15$)。

图1 转基因Fli1-EGFP斑马鱼幼鱼尾部血管脂质沉积情况
Figure 1 Lipid deposition in the blood vessels of transgenic Fli1-EGFP zebrafish larvae

露组RXRα蛋白表达量显著降低($P < 0.05$),其他BPS暴露组中没有显著变化。

2.4 BPS暴露后对脂代谢相关基因表达的影响

如图4A所示,与DMSO溶剂组相比,10 μg/L BPS暴露组促进hmgcrα基因表达($P < 0.05$)。图4B显示,与DMSO溶剂组相比,100 μg/L BPS暴露组ldlrα基因的表达显著降低($P < 0.05$)。图4C中,与DMSO溶剂组相比,BPS暴露组ppary基因表达均没有显著性差异。图4D显示,与DMSO溶剂组相比,1 000 μg/L BPS暴露组rxrα基因表达显著降低($P < 0.05$)。图4E中,与DMSO溶剂组相比,10 μg/L BPS暴露组rorα基因表达无显著变化,而0.1、1.0、100.0和1 000.0 μg/L BPS暴露组rorα基因表达均显著降低(P 均 < 0.05)。

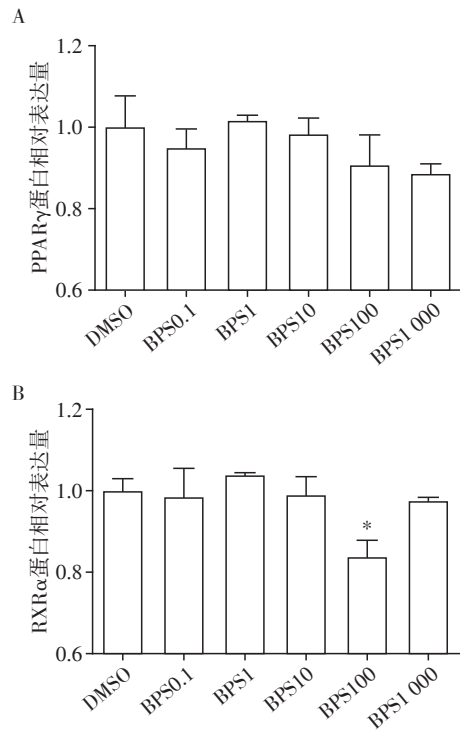


A, B: 在 21 mg/皿(A)和 42 mg/皿(B)饲料喂量下, DMSO 溶剂对照组和 BPS 各暴露组的荧光光密度值; 与 DMSO 对照组相比, * $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ ($n=15$)。

图2 饲料投喂量对斑马鱼幼鱼血管脂质沉积的影响
Figure 2 Effects of feeding amounts on lipid deposition in blood vessels of zebrafish larvae

3 讨论

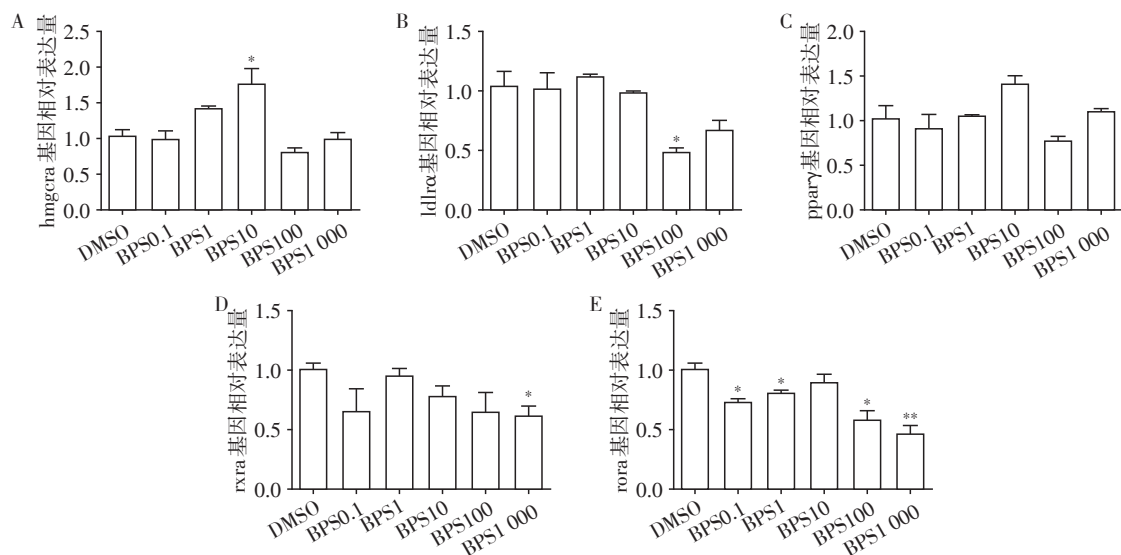
目前BPS对生态和人体的毒性效应仍然有许多未知有待揭晓。高胆固醇饮食可以引起血管胆固醇



A: DMSO 溶剂对照组和 BPS 各暴露组幼鱼体内 PPAR γ 蛋白表达量的相对值(各暴露组的值均相对于 DMSO 组); B: DMSO 溶剂对照组和 BPS 各暴露组幼鱼体内 RXR α 蛋白表达量的相对值(各暴露组的值均相对于 DMSO 组)。与 DMSO 对照组相比, * $P < 0.05$, $n=3$ 。

图3 BPS 暴露对高脂饮食斑马鱼幼鱼脂代谢相关蛋白的影响
Figure 3 Effects of BPS exposure on lipid metabolism-related proteins in high-fat diet zebrafish larvae

醇积累^[11-13]。本研究结果显示, BPS 可以抑制高脂饮食斑马鱼幼鱼血管胆固醇的积累, 而高脂饲料投



A~E: DMSO 溶剂对照组和 BPS 各暴露组幼鱼体内 hmger α 、ldlr α 、ppar γ 、rxra 和 roxa 基因相对表达量。与 DMSO 对照组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ ($n=3$)。

图4 BPS 暴露对高脂饮食斑马鱼幼鱼脂代谢相关基因的影响
Figure 4 Effects of BPS exposure on lipid metabolism-related genes in high-fat diet zebrafish larvae

喂量的增加可以提高BPS暴露对幼鱼血管胆固醇积累量的抑制效应的易感性。因此,本研究结果反映了环境相关浓度BPS与高脂胆固醇饮食的联合作用对生物体的毒性效应,同时进一步证实环境相关浓度BPS的暴露可影响血管中脂质的沉积。

关于BPS暴露和高脂饮食联合作用的实验研究较少,Ivry Del Moral等^[14]对妊娠期C57BL/6小鼠进行全程BPS暴露,再对其出生的后代小鼠单独进行高脂饮食,研究结果显示,BPS暴露可诱导维持脂肪组织内稳态的标志物基因表达量的变化,包括激素敏感脂肪酶、PPAR γ 、胰岛素受体、SOCS3和脂联素。Héliès-Toussaint等^[15]研究发现,BPS与BPA对脂质代谢的影响机制不同,BPA主要作用于3T3-L1细胞的SREBP-1c、PPAR γ 、aP2和ERR α/γ 基因,而BPS作用于PGC1 α 和ERR γ 基因。但Boucher等^[16]研究显示,25 $\mu\text{mol/L}$ BPS暴露促进了人体脂肪细胞脂质积累,并与PPAR γ 通路介导有关。环境内分泌干扰物与高脂饮食共同作用时其影响机制复杂,而本研究的优势是同时将BPS暴露和高胆固醇饮食对斑马鱼进行处理,这更接近现实状况,因为高脂饮食与环境因素的影响在实际生活中是同时存在的。

本研究分别在脂质代谢相关蛋白和基因水平上探究了环境相关浓度BPS暴露对高脂饮食斑马鱼脂质代谢的影响。研究结果发现,10 $\mu\text{g/L}$ BPS暴露可诱导hmgcr α 基因的表达,推测BPS暴露可能促进了斑马鱼幼鱼内源性胆固醇合成,进而影响斑马鱼幼鱼对高脂高胆固醇饲料的吸收,从而抑制了斑马鱼幼鱼血管中胆固醇的累积,这与我们观察到10 $\mu\text{g/L}$ BPS暴露的高脂饮食斑马鱼幼鱼血管中脂质沉积量降低的结果一致。本研究中,基因检测结果显示,100 $\mu\text{g/L}$ BPS暴露对ldlr α 基因的表达有抑制效应;而ldlr受体主要是将肝外胆固醇吸收的核受体,ldlr α 基因表达量降低可能原因是肝外胆固醇量少,或者是在高脂饮食下,由于BPS的暴露反馈抑制了ldlr α mRNA的表达,从而减少胆固醇的摄取和幼鱼血管内脂质沉积。此外,本研究显示BPS暴露对高脂饮食斑马鱼幼鱼PPAR γ 蛋白和ppar γ 基因表达虽无显著影响,但能抑制rxr α 或ror α 的表达。ror α 与rxr α 结构相似,通过调节与脂肪合成相关基因的变化来维持胆固醇代谢平衡。研究表明,给予ROR α 基因突变缺陷(ROR $\alpha^{\text{sg/sg}}$)的小鼠高脂饮食后,ROR $\alpha^{\text{sg/sg}}$ 小鼠出现严重的动脉粥样硬化症状^[17]。ppar γ 与rxr α 结合形成异二聚体,在脂质代谢中发挥作用。本研究在高脂饮食下,BPS暴露组血管中脂

质沉积并没有显著升高,可能是BPS暴露后,通过抑制rxr α /ror α 的表达,进而调控了与脂代谢相关基因hmgcr α 、ppar γ 和ldlr α 表达,其具体分子机制有待深入研究。

综上所述,本研究观察到环境相关浓度的BPS暴露对高脂饮食斑马鱼的脂代谢有影响作用,作用机制可能与rxr α /ror α 相关信号通路有关。

[参考文献]

- [1] MA C, LIU Y, LIU S, et al. Branched chain amino acids alter fatty acid profile in colostrum of sows fed a high fat diet[J]. J Anim Sci Biotechnol, 2020, 11:9
- [2] JIANG T, SHUAI X, LI J, et al. Protein-bound anthocyanin compounds of purple sweet potato ameliorate hyperglycemia by regulating hepatic glucose metabolism in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(6):1596-1608
- [3] 刘燕红. 中国人群高脂血症遗传风险和环境因素调查[D]. 安徽:安徽大学,2017
- [4] 丁雯瑾,孙 超,桑玉尔,等. 环境新兴污染物双酚A暴露加重非酒精性脂肪性肝病大鼠脂质代谢异常[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(6):785-787
- [5] SANTANGELI S, NOTARSTEFANO V, MARADONNA F, et al. Effects of diethylene glycol dibenzoate and bisphenol A on the lipid metabolism of *Danio rerio* [J]. Sci Total Environ, 2018, 636:641-655
- [6] 宋淑玲,马生明. 双酚S毒理学、人体暴露水平与健康效应研究进展[J]. 环境化学,2018,37(2):200-208
- [7] WAN Y, XIA W, YANG S, et al. Spatial distribution of bisphenol S in surface water and human serum from Yangtze River watershed, China: implications for exposure through drinking water [J]. Chemosphere, 2018, 199:595-602
- [8] WU L H, ZHANG X M, WANG F, et al. Occurrence of bisphenol S in the environment and implications for human exposure: a short review [J]. Sci Total Environ, 2017, 615:87-98
- [9] BERNI M, GIGANTE P, BUSSOLATI S, et al. Bisphenol S, a bisphenol A alternative, impairs swine ovarian and adipose cell functions [J]. Domest Anim Endocrinol. 2019,66:48-56
- [10] 武 琳,陈 忠,余 翠,等. 高胆固醇饮食对斑马鱼脂代谢的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(7):978-982
- [11] STOLETOV K, FANG L, CHOI S H, et al. Vascular lipid accumulation, lipoprotein oxidation, and macrophage lipid uptake in hypercholesterolemic zebrafish[J]. Circ Res,

(下转第1020页)

以及心理过程具有不可忽视的相关性。眼动检测在简便性、客观性、患者依从性上具有明显优势,可作为AD早期筛查指标。同时,眼动训练的开展也为AD早期治疗提供了新的方案。

[参考文献]

[1] 王治国,战莹,武晓丹,等. 血浆和脑脊液Aβ42、tau水平对阿尔茨海默病患者的早期诊断价值[J]. 检验医学与临床,2018,15(3):314-316

[2] PETERSEN R C. Clinical practice. Mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med,2011,364(23):2227-2234

[3] 王培军,亓慧慧,王湘彬. 阿尔茨海默病早期精准诊断现状及展望[J]. 同济大学学报(医学版),2019,40(1):5-9

[4] 李晓璐,卜行宽,KAMRAN B,等. 实用眼震电图和眼震视图检查[M]. 北京:人民卫生出版社,2015:15-23

[5] ROSS J,MORRONE M C,GOLDBERG M E,et al. Changes in visual perception at the time of saccades[J]. Trends Neurosci,2001,24(2):113-121

[6] WEISS A H,KELLY J P,PHILLIPS J O. Infantile nystagmus and abnormalities of conjugate eye movements in down syndrome[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2016,57(3):1301-1309

[7] SAVJANI R R,KATYAL S,HALFEN E,et al. Polar-angle representation of saccadic eye movements in human superior colliculus[J]. NeuroImage,2018,171:199-208

[8] FADARDI M S,ABEL L A. Saccades under mental load in infantile nystagmus syndrome and controls[J]. Optom Vis Sci,2018,95(4):373-383

[9] MIRPOUR K,BOLANDNAZAR Z,BISLEY J W. Suppression of frontal eye field neuronal responses with maintained fixation[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2018,115(4):804-809

[10] 白静,周雪芹,唐澍,等. 轻度认知障碍患者视空间

工作记忆的变化[J]. 中风与神经疾病杂志,2010,27(6):536-538

[11] 梅刚,陆蓉,徐俊,等. 认知障碍初步评价表在中重度阿尔茨海默病中的初步应用[J]. 南京医科大学学报,2014,34(5):637-640

[12] 刘艳,朱智,马谐. 双语经验对执行功能的影响[J]. 心理与行为研究,2019,17(4):452-460

[13] ALICHNIEWICZ K K,BRUNNER F,KLÜNEMANN H H,et al. Neural correlates of saccadic inhibition in healthy elderly and patients with amnesic mild cognitive impairment[J]. Front Psychol,2013,4:467

[14] 王金芳,王万铭,陈红燕,等. 脑室周围白质损伤患者执行功能损害与日常生活活动能力的相关性[J]. 中国康复理论与实践,2018,24(10):1182-1186

[15] 宋耀武,郝红杰. 视觉信息保持与整合过程中注意转移与眼跳的关系[J]. 河北大学学报(哲学社会科学版),2010,35(3):44-49

[16] TAO Y,TREUE S,KRISHNA B S. Saccade-synchronized rapid attention shifts in macaque visual cortical area MT[J]. Nat Commun,2018,9(1):958

[17] WANG J K,LIU J H,WANG Z Q,et al. Dysfunctional interactions between the default mode network and the dorsal attention network in subtypes of amnesic mild cognitive impairment[J]. Aging,2019,11(20):9147-9166

[18] MOORE A,WOZNIAK M,YOUSEF A,et al. The geometric preference subtype in ASD: identifying a consistent, early-emerging phenomenon through eye tracking[J]. Mol Autism,2018,9:19

[19] STAUDIGL T,HARTL E,NOACHTAR S,et al. Saccades are phase-locked to alpha oscillations in the occipital and medial temporal lobe during successful memory encoding[J]. PLoS Biol,2017,15(12):e2003404

[收稿日期] 2020-01-08

(上接第985页)

2009,104(8):952-960

[12] 王泽民. 高糖高脂导致的斑马鱼血管病变[D]. 济南:山东大学,2014

[13] 李春启,陈汝家,郭胜亚,等. 一种斑马鱼高脂血症模型的建立方法及其应用:CN, CN102907357A[P]. 2013

[14] IVRY DEL MORAL L,LE CORRE L,POIRIER H,et al. Obesogen effects after perinatal exposure of 4,4'-sulfonyldiphenol (bisphenol S) in C57BL/6 mice[J]. Toxicology,2016,357-358:11-20

[15] HÉLIÈS-TOUSSAINT C,PEYRE L,COSTANZO C,et al.

Is bisphenol S a safe substitute for bisphenol A in terms of metabolic function? An *in vitro* study[J]. Toxicol Appl Pharmacol,2014,280(2):224-235

[16] BOUCHER J G,AHMED S,ATLAS E. Bisphenol S induces adipogenesis in primary human preadipocytes from female donors[J]. Endocrinology,2016,157(4):1397-1407

[17] MAMONTOVA A,SEGURET-MACE S,ESPOSITO B,et al. Severe atherosclerosis and hypoalphalipoproteinemia in the staggerer mouse, a mutant of the nuclear receptor RORalpha[J]. Circulation,1998,98:2738-2743

[收稿日期] 2020-01-31