

中图分类号: R965; R285 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0040-06
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.009



银杏叶提取物对二甲苯诱导肝损伤的影响*

米红梅¹, 张娜², 王明慧¹

(1. 河北省衡水市第四人民医院, 河北 衡水 053000; 2. 河北省衡水市妇幼保健院, 河北 衡水 053000)

摘要:目的 探讨银杏叶提取物(GBE)对二甲苯(XY)诱导肝损伤的影响及其作用机制。方法 动物实验取雄性KM小鼠,随机分为对照组[等体积生理盐水(NS)]、模型组(等体积NS)、GBE组(50 μg/mL),采用吸入法复制二甲苯中毒急性肝损伤小鼠模型,建模成功后腹腔注射给药或NS,每天1次,连续8周。细胞试验取AML12细胞,设sh-NC+NS组(等体积NS)、sh-NC+GBE组(50 μg/mL)、sh-KLF2+NS组(等体积NS)、sh-KLF2+GBE组(50 μg/mL)。苏木精-伊红(HE)染色观察小鼠肝脏组织病理形态。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测肿瘤坏死因子α(TNF-α)、白细胞介素1β(IL-1β)及白细胞介素6(IL-6)水平;流式细胞术检测活性氧(ROS)水平;Western blot法检测内皮型一氧化氮合酶/可溶性鸟苷酸环化酶(eNOS/sGC)通路相关蛋白;荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)法检测 Kruppel 样转录因子2(KLF2)的表达水平。结果 与模型组比较,GBE组小鼠肝组织中炎症细胞浸润以及细胞损伤情况减少;GBE组小鼠肝组织中IL-1β、IL-6、TNF-α、ROS水平均显著降低($P < 0.05$),丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙二醛(MDA)水平显著降低,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)及KLF2 mRNA水平显著升高($P < 0.05$)。与sh-NC+NS组比较,sh-NC+GBE组细胞中KLF2 mRNA水平显著升高,ROS水平显著降低;sh-KLF2+NS组细胞中KLF2 mRNA水平显著降低,IL-1β、IL-6、TNF-α蛋白表达水平显著升高($P < 0.05$);与sh-KLF2+NS组比较,sh-KLF2+GBE组细胞中KLF2 mRNA水平显著升高,IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平显著降低($P < 0.05$)。结论 GBE可用于改善二甲苯诱导的急性肝损伤,其机制可能为通过调节KLF2/eNOS/sGC信号轴抑制肝组织中氧化应激因子及炎症因子的表达。

关键词:银杏叶提取物;急性肝损伤;二甲苯;KLF2/eNOS/sGC信号通路;作用机制;小鼠;AML12细胞

Effects of Ginkgo Biloba Extract on Xylene - Induced Liver Injury

MI Hongmei¹, ZHANG Na², WANG Minghui¹

(1. The Fourth People's Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei, China 053000; 2. Maternal and Child Health Hospital of Hengshui, Hengshui, Hebei, China 053000)

Abstract: Objective To investigate the effects and underlying mechanisms of Ginkgo biloba extract (GBE) on xylene (XY) - induced liver injury. **Methods** In the animal experiment, male KM mice were randomly divided into a control group (NS, equal volume), a model group (NS, equal volume), and a GBE group (GBE solution, 50 μg/mL). An acute liver injury model was established via xylene inhalation. After successful modeling, the mice received intraperitoneal injections of the respective treatments once daily for eight weeks. In the cellular experiment, AML12 cells were assigned to the sh-NC+NS group (NS, equal volume), the sh-NC+GBE group (GBE solution, 50 μg/mL), the sh-KLF2+NS group (NS, equal volume), and the sh-KLF2+GBE group (GBE solution, 50 μg/mL). Hematoxylin-eosin (HE) staining and ELISA were performed to examine the pathological morphology of liver tissues. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect inflammatory factors (tumor necrosis factor-α, interleukin-1β, interleukin-6); reactive oxygen species (ROS) levels were assessed by flow cytometry; the expression of endothelial nitric oxide synthase/soluble guanylate cyclase (eNOS/sGC) pathway-related proteins was analyzed by western blot; and quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to determine the expression levels of Kruppel-like factor 2 (KLF2). **Results** The infiltration of inflammatory cells and cell damage of the mice's liver tissue in GBE group were reduced. Compared with the model group, the GBE group exhibited significantly reduced levels of IL-1β, IL-6, TNF-α, and ROS in liver tissues, as well as decreased levels of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and malondialdehyde (MDA), while glutathione peroxidase (GSH-Px), superoxide dismutase (SOD), and KLF2 mRNA expression levels were significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the sh-NC+NS group, the sh-NC+GBE group showed a significant increase in KLF2 expression, whereas the sh-KLF2+NS group exhibited decreased KLF2 expression level and elevated IL-1β, IL-6, and TNF-α levels ($P < 0.05$). Compared with the sh-KLF2+NS group, the sh-KLF2+GBE group demonstrated significantly increased KLF2 expression and decreased IL-1β, IL-6, and TNF-α levels ($P < 0.05$).

*基金项目:河北省衡水市科技计划项目[2016014049Z]。

第一作者:米红梅,女,硕士研究生,副主任医师,研究方向为肝脏病学,(电子信箱)15028821579@163.com。

Conclusion GBE can ameliorate xylene - induced acute liver injury, possibly by modulating the KLF2 / eNOS / sGC signaling axis to suppress oxidative stress and inflammatory factors in liver tissues.

Key words: Ginkgo biloba extract; acute liver injury; xylene; KLF2 / eNOS / sGC signaling pathway; mechanism; mice; AML 12 cells

二甲苯(XY)为常见有机溶剂,在工业、医学、农业等领域均有广泛应用。因其具有一定的挥发性,短期内接触高浓度的XY(1 h内吸入 3.76 g/m^3)会引发急性中毒现象。既往研究表明,XY进入人体后主要在肝脏中进行代谢,而急性暴露浓度较高($434 \sim 1\,736 \text{ mg/m}^3$)时XY及其代谢物均会对肝脏造成损伤,引起血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高^[1]。多项研究证实,暴露于XY超标环境会导致转氨酶升高和肝脏B超结果异常^[2-3],但机制尚不明晰,且目前临床治疗XY引发急性肝损伤的方案仍未明确报道。银杏叶为传统中药,银杏叶提取物(GBE)中含有多种活性物质,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、保护心脑血管和神经系统等药理作用^[4-8]。YANG等^[9]研究发现,银杏内酯B可调节Nrf2信号通路,减轻高脂肪饮食诱导的非酒精性脂肪肝细胞的铁死亡,从而改善肝脂积累,延缓疾病进展。AL KURY等^[10]研究发现,GBE可通过抑制JNK和TNF- α 来调节甲氨蝶呤诱导的肝脏活性氧(ROS)和炎症因子的表达水平。Kruppel样转录因子2(KLF2)在治疗慢性肝损伤中可起到关键作用^[11]。此外, TSAI等^[12]的研究证实,GBE可通过激活KLF2,刺激内皮型一氧化氮合酶(eNOS)生成一氧化氮(NO),从而保护内皮细胞。但这一调节通路在XY诱导的急性肝损伤中的作用机制暂不明确。为此,本研究中拟通过复制XY诱导的急性肝损伤小鼠模型,验证GBE治疗XY中毒诱导的急性肝损伤的作用机制,为GBE的临床应用提供理论支持。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

仪器:5424型台式离心机(德国Eppendorf公司);Mx3000P型荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCK)仪(安捷伦科技<中国>有限公司);BPC-250F型生化培养箱(上海一恒科学仪器有限公司);增强化学发光检测系统(美国Thermo Fisher Scientific公司);FUSION SOLO S型定量红外成像系统(法国Vilber公司);Flow-Sight型量化成像分析流式细胞仪(德国Merck公司);VE 180型微型垂直电泳槽(上海天能生命科学有限公司);Victor Nivo型多功能酶标检测仪(美国PerkinElmer公司)。

试剂:悦康银杏叶提取物注射液(悦康药业集团有限公司,批号为20220912);胎牛血清(FBS,批号为12484010)、Dulbecco改良Eagle培养基(DMEM,批号为12491015)、TRIzol RNA提取试剂(批号为12183555)、

RevertAid RT逆转录试剂盒(批号为K1691)、Lipofectamine™ 3000转染试剂盒(批号为L3000150),均购自美国Thermo Fisher Scientific公司。SYBR Green染料法Mix(批号为B110031-0005),购自生工生物工程(上海)股份有限公司;放射免疫沉淀法裂解缓冲液(RIPA,批号为P0013E)、二辛可酸(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(批号为P0010)、ROS检测试剂盒(批号为S0033S)、聚偏二氟乙烯膜,均购自碧云天生物技术有限公司;三羟甲基氨基甲烷缓冲液(TBST)缓冲液(批号为T1081),购自北京索莱宝科技有限公司。Anti-eNOS(批号为ab76198)、Anti-GAPDH(批号为ab8245),均购自英国Abcam生物技术有限公司;Anti-sGC β_1 (批号为160897)、Anti-sGC α (批号为160895),购自开曼化学有限公司;ALT检测试剂盒(批号为C009-3-1)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)检测试剂盒(批号为C010-3-1)、丙二醛(MDA,批号为A003-2-2)、超氧化物歧化酶(SOD,批号为A001-3-2)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px,批号为A005-1-2),均购自南京建成生物工程研究所有限公司;sh-KLF2及阴性对照sh-NC,均购自金斯瑞生物科技有限公司。

动物:清洁级KM小鼠30只,雄性,6~8周龄,体重18~22 g,购自河北医科大学实验动物中心,实验动物生产许可证号为SCXK(冀)2020-001,实验动物使用许可证号为SYXK(冀)2020-002。于温度(23 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度(50 ± 10)%,12 h/12 h明暗循环条件下饲养,自由获取食物和水,适应性喂养1周。动物实验方案经衡水市第四人民医院动物伦理委员会批准(审批号AEWC-200072)。实验设计及实施过程严格遵循3R原则。

细胞:肝脏上皮AML 12细胞系,购自美国模式培养物集存库(ATCC)。

1.2 方法

细胞转染与分组:AML 12细胞置含12% FBS的DMEM-F10培养基中培养,于细胞黏附后第2天进行传代培养,取对数生长期细胞,以 1×10^5 个/孔的密度接种至24孔板中,当细胞生长融合至60%时,加入sh-KLF2及sh-NC进行转染。培养6 h后更换培养基,48 h后收集细胞,采用qRT-PCR法检测转染效率^[14]。实验设sh-NC+NS组、sh-NC+GBE组、sh-KLF2+NS组、sh-KLF2+GBE组,加入 $50 \mu\text{g/ml}$ LGBE溶液或等体积生理盐水。

动物分组与建模:实验设对照组(等体积生理盐水)、模型组(等体积生理盐水)以及GBE组(50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。将小鼠置收集箱中,输入含XY 110 ~ 130 mg/m^2 的气体,以复制XY中毒小鼠模型^[13]。对照组小鼠收集箱中仅输入自然空气。建模成功后,腹腔注射给药或生理盐水,每天1次,持续8周。

肝组织学评估:采用免疫组化法。用4%甲醛固定小鼠肝脏组织,石蜡包裹,切片,苏木精-伊红(HE)染色,显微镜下观察组织形态。

ROS检测:使用活性氧检测试剂盒,采用流式细胞仪检测细胞内ROS水平。

炎性因子检测:采用ELISA法。检测细胞上清液和小鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 及IL-6水平。

血清生化指标测定:采用ELISA法。检测小鼠血清中ALT及AST水平。

肝脏氧化应激指标测定:采用ELISA法。取小鼠肝脏组织适量,在冷生理盐水中匀浆,检测小鼠肝脏组织中MDA、SOD及GSH-Px水平。

mRNA检测:采用qRT-PCR法。使用TRIzol RNA提取试剂提取组织和细胞的总RNA,将RNA逆转录为cDNA,随后使用SYBR Green PCR预混液进行qRT-PCR扩增引物序列如下,KLF2基因上游引物(5'-3')为TTCGGTCTCTTCGACGACG,下游引物(5'-3')为TGCGAACTCTTGGTGTAGGTC; GAPDH基因分别为ACCAGGTATCTTGGTTG和TAACCATGTCAGCGTGGT。测定mRNA表达水平。

蛋白检测:采用Western blot法。收集细胞和小鼠肝脏组织适量,使用RIPA裂解液提取其中总蛋白,使用BCA法测定蛋白浓度。取蛋白质样品适量(肝组织40 μg , 细胞25 ~ 50 μg)进行变性处理,随后用10%SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离蛋白,并将其转移至聚偏二氟乙烯膜上。室温下5%脱脂奶粉封闭1 h,加一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 下孵育过夜;TBST洗涤3次,加二抗,室温下孵育1 h;TBST洗涤,使用增强化学发光检测系统和定量红外成像对检测结果进行可视化。每个实验平行操作3次。

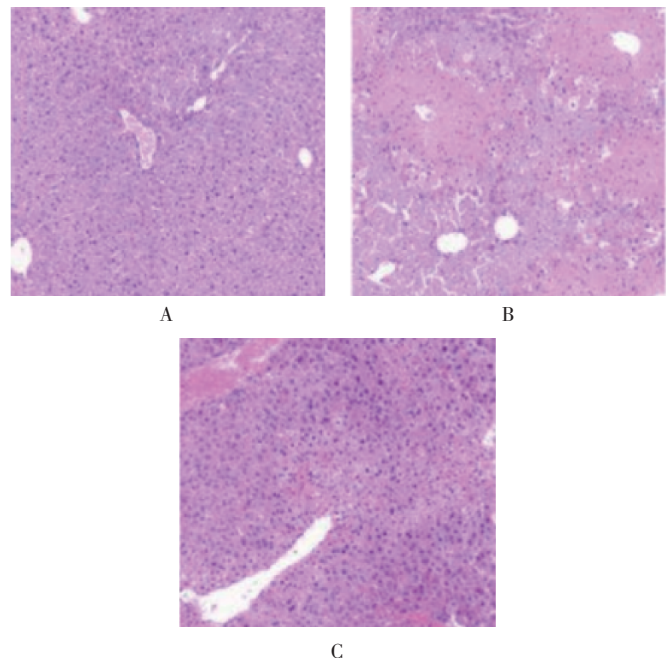
1.3 统计学处理

使用Image J软件进行可视化,采用SPSS 18.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异比较行t检验或单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物实验

组织形态:对照组小鼠肝脏组织形态正常。与对照组比较,模型组小鼠肝脏组织出现水肿及炎性细胞浸润的现象(肝细胞损伤);与模型组比较,GBE组小鼠肝



A. 对照组 B. 模型组 C. GBE组

图1 小鼠肝组织形态

A. Control group B. Model group C. GBE group

Fig.1 Pathomorphology of liver tissue in mice

脏组织中炎性细胞浸润及细胞损伤情况减轻。详见图1。

相关因子:与对照组比较,模型组小鼠肝组织中ALT、AST、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MDA、ROS水平显著升高,GSH-Px、SOD水平显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,GBE组小鼠肝组织中ALT、AST、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MDA、ROS水平显著降低,GSH-Px、SOD水平显著升高($P < 0.05$)。详见图2、图3。

KLF2 mRNA水平:与对照组比较,模型组肝组织中KLF2 mRNA表达水平显著降低($P < 0.05$);与模型组比较,GBE组肝组织中KLF2 mRNA表达水平显著升高($P < 0.05$);详见图4A。

2.2 细胞试验

ROS水平:与sh-NC + NS组比较,sh-NC + GBE组ROS水平显著降低,sh-KLF2 + NS组ROS水平显著升高($P < 0.05$);与sh-KLF2 + NS组比较,sh-KLF2 + GBE组ROS水平显著降低($P < 0.05$)。详见图5。

KLF2 mRNA水平:与sh-NC + NS组比较,sh-NC + GBE组细胞中KLF2 mRNA水平显著升高,sh-KLF2 + NS组KLF2 mRNA水平显著降低($P < 0.05$);与sh-KLF2 + NS组比较,sh-KLF2 + GBE组KLF2 mRNA水平显著升高($P < 0.05$)。详见图4B。

蛋白表达水平:与sh-NC + NS组比较,sh-NC + GBE组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 蛋白表达水平显著降低,sh-KLF2 + NS组IL-1 β 、IL-6、TNF- α 蛋白表达

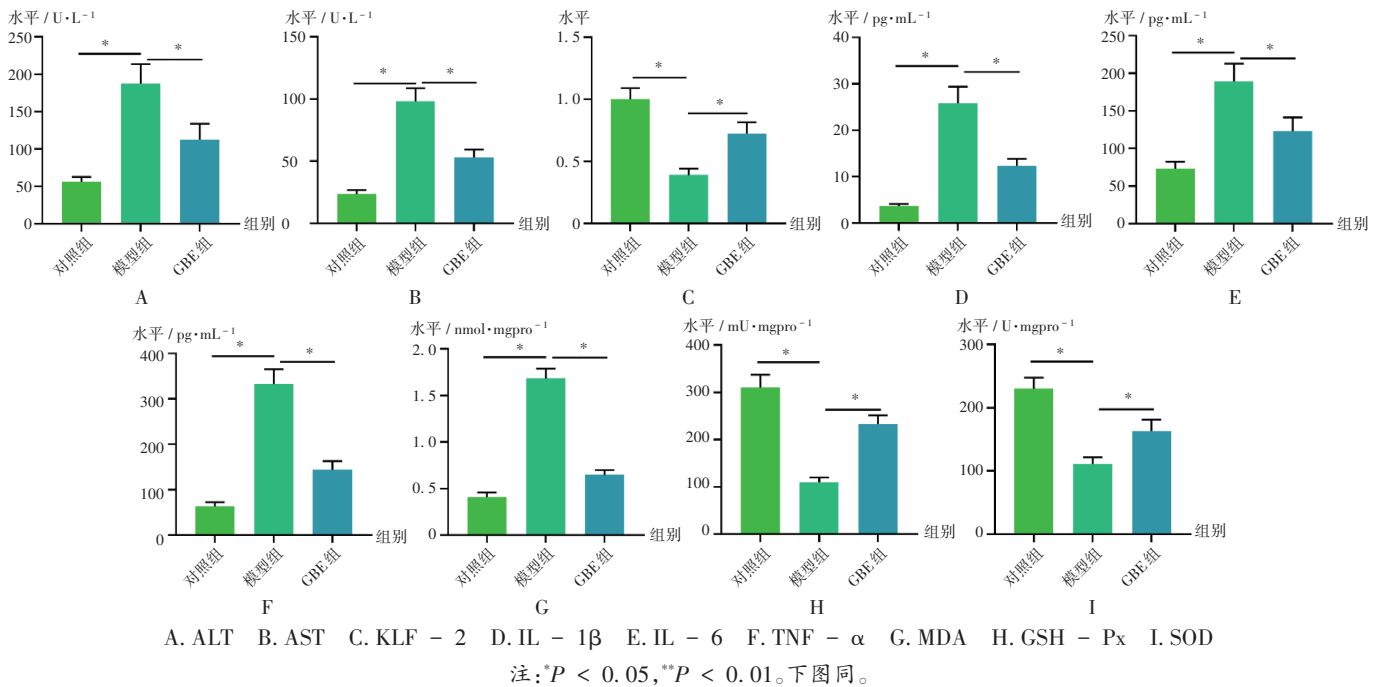


图2 小鼠急性肝损伤相关指标

A. ALT B. AST C. KLF2 D. IL - 1β E. IL - 6 F. TNF - α G. MDA H. GSH - Px I. SOD

Note: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (for Fig. 2 - 5).

Fig. 2 Acute liver injury - related indicators in mice

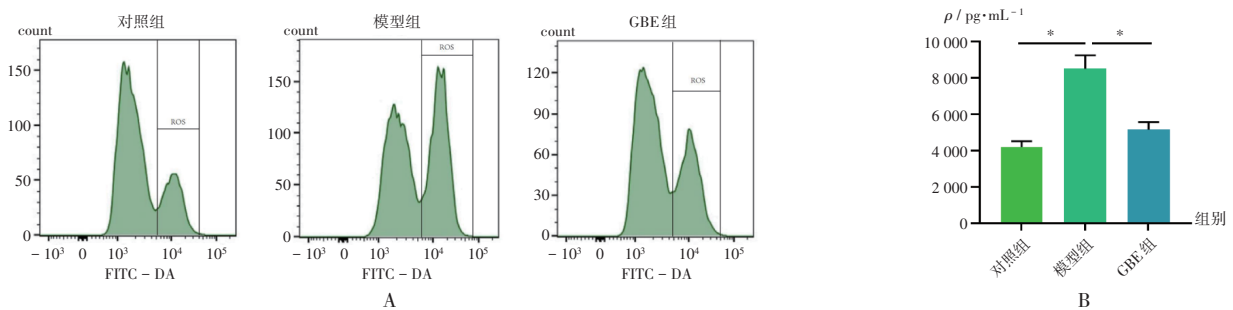


图3 小鼠肝组织中ROS水平

A. Flow cytometry chart B. Data statistics

Fig. 3 ROS levels in liver tissue of mice

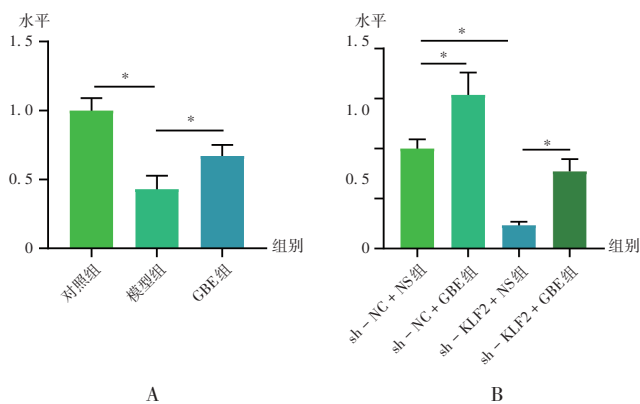


图4 KLF2 mRNA表达水平

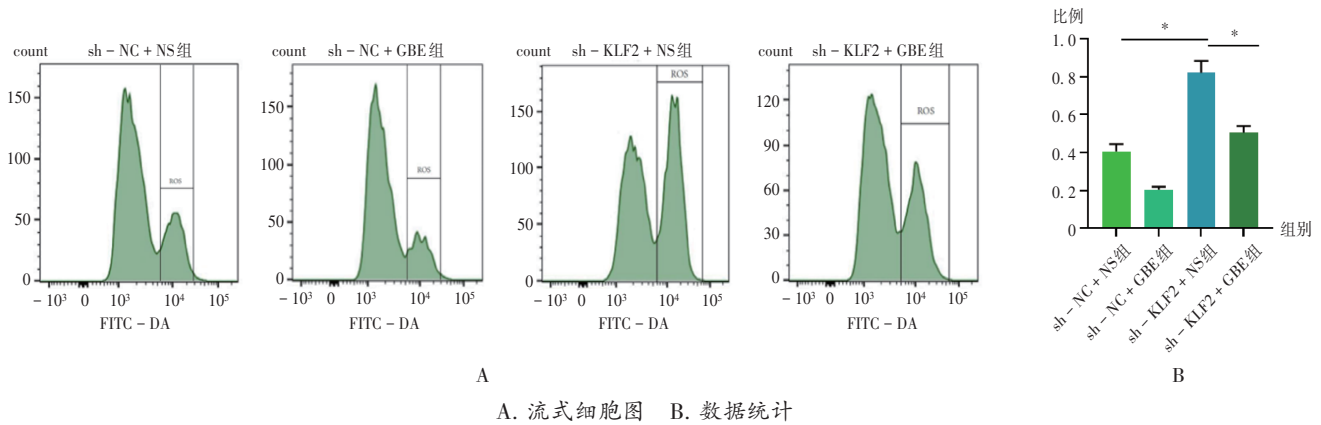
A. Animal experiment B. Cell experiment

Fig. 4 KLF2 mRNA expression

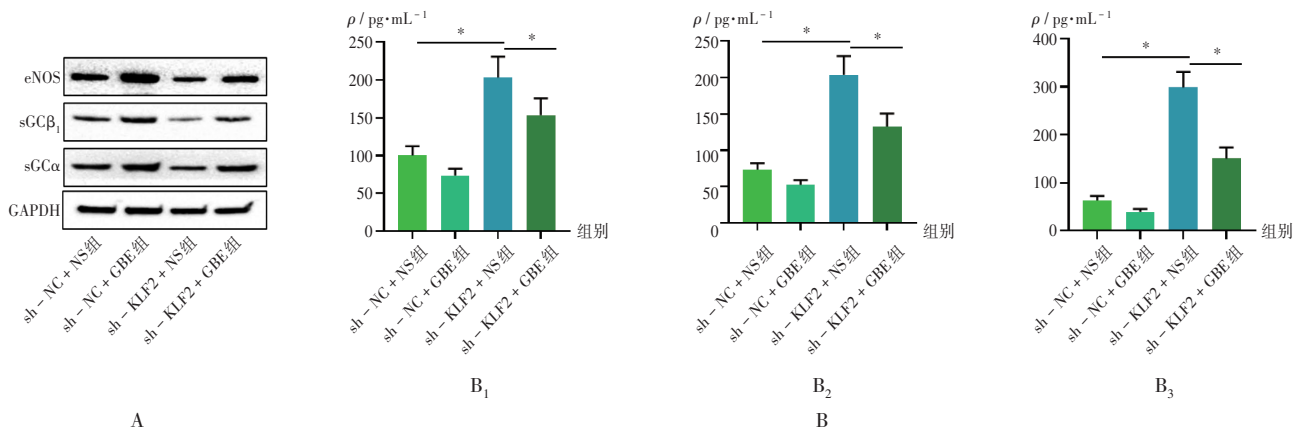
水平显著升高($P < 0.05$);与 sh - KLF2 + NS组比较, sh - KLF2 + GBE组 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 蛋白表达水平显著降低($P < 0.05$)。详见图5和图6。

3 讨论

多项流行病学研究表明,各种形式的肝损伤和功能障碍与接触挥发性有机化合物有关。XY为强挥发性有机物,具有高度致癌性,其对眼及呼吸道黏膜具有刺激作用,可经由呼吸道吸收后进入中枢神经系统,导致急性中毒^[15]。已有研究证实,长期暴露于XY等挥发性有机物环境,影响人体中肝损伤相关标志物,特别是ALP、ALT和AST的表达^[16]。CAKMAK等^[17]对加拿大人群的健康状况进行的横断面调查显示,XY会导致血液样本中血细胞计数、肝功能指标及肌酐的表达水平显著



A. 流式细胞图 B. 数据统计
图5 氧化应激指标
A. Flow cytometry chart B. Data statistics
Fig. 5 Oxidative stress indicators



A. 蛋白电泳图 B. 数据统计(B₁. IL - 1β; B₂. IL - 6; B₃. TNF - α)
图6 AML 12细胞蛋白、炎症因子指标
A. Protein electrophoresis diagram B. Data statistics(B₁. IL - 1β; B₂. IL - 6; B₃. TNF - α)
Fig. 6 AML 12 cell proteins, inflammatory factors indicators

著变化。本研究中通过细胞实验结合动物实验证实,短期内摄入大量XY,小鼠肝脏组织出现了水肿及炎性细胞浸润的现象,同时结合肝脏组织内炎性因子和氧化应激因子ROS均为高表达,表明在短期内摄入大量XY会引发急性肝损伤。同时GBE处理可以减轻XY引起的小鼠肝脏组织内炎性因子和ROS的表达,同时显著减轻小鼠的组织损伤,表明GBE可以保护小鼠的肝脏,通过抑制肝脏上皮细胞中炎性因子以及ROS的表达,控制小鼠的肝损伤进展。

传统中药及其天然产物在肝脏疾病相关病症治疗中具有重要意义。GBE为传统中药银杏叶的提取物,其主要化学成分为黄酮类、萜内酯类,其在治疗具有抗炎、抗氧化、改善循环等作用。已有研究证实,GBE通过靶向STAT3 / miRNA - 21轴抗甲氨蝶呤诱导的肝损伤^[18]。ARAB - NOZARI等^[19]研究发现,银杏叶通过调节雄性大鼠氧化还原失衡、Bax / Bcl - 2和NF - κB信号通路,减轻镉和氟化物联合暴露诱导的肝损伤。本研

究结果与之类似,表明GBE改善XY诱发的急性肝损伤效果较好。

KLF2是一种血管保护性转录因子,主要在内皮细胞中表达,在维持内皮细胞稳定中发挥重要作用^[20-21]。WU等^[22]研究发现,KLF2可通过调节Nrf2 / HO - 1信号轴,抑制eNOS脱偶联现象的发生,改缺血再灌注诱导的内皮损伤。JIANG等^[23]的研究表明,IRF2BP2通过调节KLF2,减少炎性因子的表达及上皮间质转化(EMT)的出现,从而达到预防氧化型低密度脂蛋白诱导的内皮细胞损伤。eNOS / sGC途径与血管松弛相关,已有研究证实,LncRNA Airn与EZH2相互作用,通过调节KLF2 - eNOS - sGC途径维持肝窦内皮细胞分化,缓解肝纤维化^[24]。本研究中发现肝脏组织的病变情况与KLF2 / eNOS / sGC信号轴相关蛋白的表达水平呈正相关,激活KLF2 / eNOS / sGC信号轴可抑制炎性因子及ROS的表达。可见,GBE可以通过调节KLF2 / eNOS / sGC信号轴在抑制XY引发的急性肝损伤中起到重要作用。

综上所述, KLF2 / eNOS / sGC 信号轴对二甲苯引发的急性肝损伤中有调节作用。GBE 可通过激活 KLF2 / eNOS / sGC 信号轴, 抑制炎症相关因子以及 ROS 的表达。并初步证实 GBE 治疗 XY 中毒引发急性肝损伤的作用机制。但当前研究结果仅能证实 GBE 可调节 KLF2 / eNOS / sGC 信号轴, 而 GBE 中含有多种活性物质, 能起到调节作用有效活性物质及其靶标基因暂不明晰。未来的研究中将结合网络药理学和生物信息分析技术, 找到 GBE 中改善 XY 引发急性肝损伤的关键物质及其靶基因, 为 GBE 的临床应用提供理论支持。

参考文献

- [1] NIAZ K, BAHADAR H, MAQBOOL F, et al. A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns[J]. EXCLI J, 2015, 14: 1167 - 1186.
- [2] KETAN VK, BHAVYATA K, LINZBUOY G, et al. Renal and hepatotoxic alterations in adult mice on inhalation of specific mixture of organic solvents[J]. Toxicol Ind Health, 2015, 31(12): 1158 - 1164.
- [3] 杜志勇, 刘沛华, 徐凯, 等. 作业环境中甲苯和二甲苯暴露对肝脏系统的影响[J]. 工业卫生与职业病, 2023, 49(4): 328 - 330.
- [4] WANG Z, ZHANG P, WANG Q, et al. Protective effects of *Ginkgo Biloba* Dropping Pills against liver ischemia / reperfusion injury in mice[J]. Chin Med, 2020, 15: 122.
- [5] ACHETE DE SOUZA G, DE MARQUI SV, MATIAS JN, et al. Effects of *Ginkgo biloba* on Diseases Related to Oxidative Stress[J]. Planta Med, 2020, 86(6): 376 - 386.
- [6] SINGH SK, SRIVASTAV S, CASTELLANI RJ, et al. Neuroprotective and Antioxidant Effect of *Ginkgo biloba* Extract Against AD and Other Neurological Disorders [J]. Neurotherapeutics, 2019, 16(3): 666 - 674.
- [7] YUAN Z, TIAN Y, HE F, et al. Endophytes from *Ginkgo biloba* and their secondary metabolites[J]. Chin Med, 2019, 14: 51.
- [8] LIU Y, XIN H, ZHANG Y, et al. Leaves, seeds and exocarp of *Ginkgo biloba* L. (Ginkgoaceae): A Comprehensive Review of Traditional Uses, phytochemistry, pharmacology, resource utilization and toxicity[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298: 115645.
- [9] YANG Y, CHEN J, GAO Q, et al. Study on the attenuated effect of Ginkgolide B on ferroptosis in high fat diet induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. Toxicology, 2020, 445: 152599.
- [10] AL KURY LT, DAYYAN F, ALI SHAH F, et al. *Ginkgo biloba* Extract Protects against Methotrexate - Induced Hepatotoxicity: A Computational and Pharmacological Approach[J]. Molecules, 2020, 25(11): 2540.
- [11] MANAVSKI Y, ABEL T, HU J, et al. Endothelial transcription factor KLF2 negatively regulates liver regeneration via induction of activin A[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(15): 3993 - 3998.
- [12] TSAI TN, LIN WS, WU CH, et al. Activation of Kruppel - Like Factor 2 with *Ginkgo Biloba* Extract Induces eNOS Expression and Increases NO Production in Cultured Human Umbilical Endothelial Cells [J]. Acta Cardiol Sin, 2014, 30(3): 215 - 222.
- [13] 米红梅 张娜, 刘宁. 银杏叶提取物对二甲苯中毒性肝损伤防治机制的研究[J]. 天津医药, 2018, 46(8): 847 - 851.
- [14] WANG H, BARROW F, FREDRICKSON G, et al. Dysfunctional T Follicular Helper Cells Cause Intestinal and Hepatic Inflammation in NASH[J]. BioRxiv, 2023, 12: 544061.
- [15] 曹艳梅, 蒋欣宇, 闵春燕, 等. 急性甲苯和二甲苯及乙苯中毒后遗症 1 例[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2022, 40(7): 532 - 534.
- [16] WAHLANG B, GRIPSHOVER TC, GAO H, et al. Associations Between Residential Exposure to Volatile Organic Compounds and Liver Injury Markers[J]. Toxicol Sci, 2021, 185(1): 50 - 63.
- [17] CAKMAK S, COLE C, HEBBERN C, et al. Associations between blood volatile organic compounds, and changes in hematologic and biochemical profiles, in a population - based study[J]. Environ Int, 2020, 145: 106121.
- [18] SHERIF IO, AL - SHAALAN NH. Hepatoprotective effect of *Ginkgo biloba* extract against methotrexate - induced hepatotoxicity via targeting STAT3 / miRNA - 21 axis [J]. Drug Chem Toxicol, 2022, 45(4): 1723 - 1731.
- [19] ARAB - NOZARI M, AHANGAR N, MOHAMMADI E, et al. *Ginkgo biloba* attenuated hepatotoxicity induced by combined exposure to cadmium and fluoride via modulating the redox imbalance, Bax / Bcl - 2 and NF - kB signaling pathways in male rats[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(9): 6961 - 6972.
- [20] ATKINS GB, JAIN MK. Role of Kruppel - like transcription factors in endothelial biology [J]. Circ Res, 2007, 100(12): 1686 - 1695.
- [21] NAYAK L, LIN Z, JAIN MK. "Go with the flow": how Kruppel - like factor 2 regulates the vasoprotective effects of shear stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2011, 15(5): 1449 - 1461.
- [22] WU W, GENG P, ZHU J, et al. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2 / HO - 1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation [J]. Chem Biol Interact, 2019, 305: 105 - 111.
- [23] JIANG Y, SHEN Q. IRF2BP2 prevents ox - LDL - induced inflammation and EMT in endothelial cells via regulation of KLF2[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 481.
- [24] CHEN T, SHI Z, ZHAO Y, et al. LncRNA Airn maintains LSEC differentiation to alleviate liver fibrosis via the KLF2 - eNOS - sGC pathway[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 335.

(收稿日期: 2023 - 11 - 09; 修回日期: 2024 - 10 - 18)