

银杏内酯 B 对脂肪肝小鼠肝脏缺血再灌注损伤的影响及其机制

黄希健¹ 赵金鑫² 罗礼键³ 刘欢¹ 蔡金贞^{1,3}

(1 青岛大学附属医院器官移植中心, 山东 青岛 266035; 2 宁波大学附属第一医院肝胆胰外科; 3 福建医科大学附属协和医院)

[摘要] 目的 探究银杏内酯 B 对脂肪肝小鼠肝脏缺血再灌注损伤的影响及其机制。方法 选择 60% 高脂饲料喂养 16 周的 C57BL/6J 雄性小鼠共 25 只, 分为假手术组(开腹后缝合)、模型组(阻断肝中、左叶血流 1 h 后再灌注 6 h)、银杏内酯 B 组(25 mg/kg 银杏内酯 B 腹腔注射 2 次后同模型组处理)、GW9662 组(1 mg/kg GW9662 腹腔注射 2 次后同模型组处理)、GW9662+银杏内酯 B 组(25 mg/kg 银杏内酯 B+1 mg/kg GW9662 混合溶液腹腔注射 2 次后同模型组处理)。给药并行手术后 6 h 检测各组小鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平, 免疫印迹法检测各组小鼠肝组织 Bax、Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达水平, 油红 O 染色检测各组小鼠肝脏组织脂肪化程度, HE 染色检测各组小鼠肝脏组织坏死程度。结果 油红 O 染色结果显示, 各组小鼠肝脏脂肪化程度已达脂肪肝水平。血清酶学检测结果显示, 银杏内酯 B 组、GW9662+银杏内酯 B 组小鼠血清 ALT、AST 水平均显著低于模型组($P<0.05$), 银杏内酯 B 组小鼠血清 ALT 水平显著低于 GW9662+银杏内酯 B 组($P<0.05$)。HE 染色结果显示, 银杏内酯 B 组小鼠肝组织坏死面积百分比显著低于模型组及 GW9662+银杏内酯 B 组($P<0.05$)。免疫印迹结果显示, 银杏内酯 B 组小鼠肝组织 Bax 表达水平显著低于模型组($P<0.05$), 而 Bcl-2、PPAR γ 表达水平显著高于模型组及 GW9662+银杏内酯 B 组($P<0.05$)。结论 银杏内酯 B 可通过上调肝组织 PPAR γ 水平以减轻脂肪肝小鼠缺血再灌注损伤。

[关键词] 再灌注损伤; 脂肪肝; 银杏内酯类; PPAR γ ; 疾病模型, 动物

[中图分类号] R619.9; R575.5 **[文献标志码]** A

Effect of ginkgolide B on hepatic ischemia-reperfusion injury in mice with fatty liver disease and its mechanism HUANG Xijian, ZHAO Jinxin, LUO Lijian, LIU Huan, CAI Jinzhen (Organ Transplantation Center, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266035, China)

[ABSTRACT] **Objective** To investigate the effect of ginkgolide B on hepatic ischemia-reperfusion injury in mice with fatty liver disease and its mechanism. **Methods** A total of 25 male C57BL/6J mice were fed with 60% high-fat diet for 16 weeks, and then they were divided into sham-operation group (laparotomy and suture), model group (occlusion of blood flow in the middle and left lobes of the liver for 1 h, followed by reperfusion for 6 h), ginkgolide B group (intraperitoneal injection of 25 mg/kg ginkgolide B twice, followed by the treatment in the model group), GW9662 group (intraperitoneal injection of 1 mg/kg GW9662 twice, followed by the treatment in the model group), and GW9662+ginkgolide B group (intraperitoneal injection of 25 mg/kg ginkgolide B+1 mg/kg GW9662 twice, followed by the treatment in the model group). At 6 h after administration and surgery, the serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) were measured for each group; Western blotting was used to measure the protein expression levels of Bax, Bcl-2, and PPAR γ in liver tissue; oil red O staining was used to measure the degree of fatty changes in the liver, and HE staining was used to measure the degree of necrosis in liver tissue. **Results** Oil red O staining showed that the degree of fatty changes in the liver had reached the level of fatty liver disease in each group. The serum enzymatic analysis showed that the ginkgolide B group and the GW9662+ginkgolide B group had significantly lower serum levels of ALT and AST than the model group ($P<0.05$), and the ginkgolide B group had a significantly lower serum level of ALT than the GW9662+ginkgolide B group ($P<0.05$). HE staining showed that the ginkgolide B group had a significantly lower percentage of necrotic area in liver tissue than the model group and the GW9662+ginkgolide B group ($P<0.05$). Western blotting showed that the ginkgolide B group had a significantly lower expression level of Bax in liver tissue than the model group ($P<0.05$), as well as significantly higher expression levels of Bcl-2 and PPAR γ than the model group and the GW9662+ginkgolide B group ($P<0.05$). **Conclusion** Ginkgolide B can alleviate ischemia-reperfusion injury in mice with fatty liver disease by upregulating PPAR γ in liver tissue.

[KEY WORDS] Reperfusion injury; Fatty liver; Bilobalides; PPAR gamma; Disease models, animal

[收稿日期] 2024-05-27; [修订日期] 2024-08-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82370666); 福建省自然科学基金项目(ZR202111260267)

[通讯作者] 蔡金贞, Email: caijinzhen@sina.cn

银杏内酯 B 是从银杏叶及其根皮中分离出的特异性血小板活化因子强效选择拮抗剂^[1]。研究表明银杏内酯 B 具有抗炎、抗过敏、抗氧化及神经保

护等多种作用^[2]。近年来银杏内酯 B 被广泛应用于各类炎症反应或器官缺血再灌注(I/R)损伤改善的研究中^[3-5]。终末期肝脏疾病严重影响患者的生存质量,现代医学对于终末期肝病最有效的治疗手段即为肝脏移植^[6]。然而,肝脏移植势必会导致肝脏组织 I/R 损伤的发生,其发生机制复杂且极大影响患者的预后^[7-8],加之近年来供肝脏移植中供体肝脏出现脂肪肝的概率逐渐增高,因此探究新的脂肪肝 I/R 损伤治疗靶点尤为重要。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)具有调控炎症及脂质平衡等多种功能,其一般分为 PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ 三种类型,分别由不同基因编码^[9-10]。肝脏组织中 PPARs 主要表型为 PPAR α ,其主要调节肝细胞脂质代谢。有研究表明仅通过调控 PPAR α 无法有效改善肝细胞脂肪浸润,但是联合调控 PPAR α 以及 PPAR γ 则能够有效地改善肝细胞的脂肪浸润^[11]。GW9662 为 PPAR γ 的特异性抑制剂,有研究表明 GW9662 可以通过抑制 PPAR γ 表达加剧肝脏损伤^[12]。目前对于银杏内酯 B 能否减轻脂肪肝的 I/R 损伤尚未有研究涉及。本研究通过建立小鼠非酒精性脂肪肝 I/R 损伤模型,探究银杏内酯 B 对脂肪肝 I/R 损伤的改善作用。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂与器械

雄性 5 周龄 SPF 级 C57BL/6J 小鼠(体质量为 18~20 g)购自北京斯贝福生物技术有限公司,蛋白免疫印迹实验用电泳仪、转膜槽以及电泳槽购自美国 Bio-Rad 公司,PVDF 膜购自德国 Milipore 公司,兔源性 β -actin 抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司,兔源性 Bax 抗体、兔源性 Bcl-2 抗体购自浙江华安生物技术有限公司,兔源性 PPAR γ 抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司,60%高脂饲料购自江苏协同医药生物工程有限责任公司,银杏内酯 B、GW9662 购自美国 Glpbio 公司,RIPA 细胞裂解液购自北京索莱宝科技有限公司,显影液购自江苏新赛美生物科技有限公司。

1.2 小鼠的饲养、分组及处理

将小鼠饲养在青岛大学医学部动物实验中心的 SPF 级鼠房,饲养环境为 20~24 °C,12/12 h 昼夜节律,空气湿度约为 50%,自由进食与饮水。使用 60%高脂饲料喂养小鼠 16 周后,选择体质量 \geq 37 g 的小鼠共 25 只。将小鼠随机分组,假手术组以 1%戊巴比妥钠溶液麻醉后沿小鼠腹正中线切开后缝合

关腹,不做其他处理;模型组以 1%戊巴比妥钠溶液麻醉后沿小鼠腹正中线切开后轻柔分离肝脏组织,使用显微血管夹阻断肝左叶、肝中叶血流,期间需保持小鼠腹部湿润与小鼠体温,1 h 后取下血管夹,轻柔关腹后将小鼠置于温暖环境;银杏内酯 B 组腹腔注射 25 mg/kg 银杏内酯 B,共 2 次,中间间隔 12 h,随后同模型组处理;GW9662 组腹腔注射 1 mg/kg GW9662,共 2 次,中间间隔 12 h,随后同模型组处理;GW9662+银杏内酯 B 组腹腔注射 25 mg/kg 银杏内酯 B+1 mg/kg GW9662 混合溶液,共 2 次,中间间隔 12 h,随后同模型组处理,每组均 5 只小鼠。

1.3 各组小鼠血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)水平检测

手术后 6 h 再次麻醉各组小鼠,每只采集眼球血 1.5 mL 于 EP 管中,室温静置 2 h 后,4 °C 过夜,4 °C 下 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液检测小鼠血清中 ALT、AST 水平。结果取 3 次重复实验的平均值。

1.4 油红 O 及 HE 染色检测各组小鼠肝组织损伤情况

脱颈处死各小组小鼠,分离肝脏左叶及中叶,将肝左叶保存至 4%甲醛溶液中备用,肝中叶分离成 4~5 小块置于 2 mL 冻存管中,于-80 °C 冰箱保存备用。取浸泡于 4%甲醛溶液的各组小鼠肝左叶组织,固定脱水、透明、浸蜡包埋、切片并烘干后,按照油红 O 及 HE 染色试剂盒说明书要求的步骤进行染色,封片后在正置显微镜下拍照。使用 Image J 软件测量并计算 HE 染色切片中各组小鼠肝组织坏死面积百分比,坏死面积百分比=切片中肝组织坏死面积/切片总面积 \times 100%,结果取 3 次重复实验的均值。

1.5 免疫印迹法检测各组小鼠肝组织 Bax、Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达水平

取小鼠肝中叶组织分离为绿豆大小组织块,使用 RIPA 细胞裂解液、组织研磨仪及超声细胞粉碎机裂解 1 h。裂解结束后 4 °C 下 25 420 r/min 离心 30 min,取上清液。使用 BCA 法进行蛋白定量分析,按照 1:4 比例加入 Loading Buffer,100 °C 恒温煮蛋白 5~10 min,冷却后 4 °C 下 25 420 r/min 离心 2~3 min。将处理完的蛋白进行电泳分离,使用 SDS-PAGE 分离胶配制电泳用胶体,PVDF 膜转膜。使用 1 \times TBST 缓冲液配制含 0.05 g/L 脱脂奶粉的封闭液,在水平摇床上室温封闭 1 h(80 次/min)。封闭结束以后使用 1 \times TBST 缓冲液清洗

PVDF 膜 3 次,分别使用 Bax(1 : 2 000)、Bcl-2(1 : 2 000)、PPAR γ (1 : 1 000)以及 β -actin(1 : 10 000) 抗体 4 °C 下水平摇床上孵育过夜。使用 1 \times TBST 缓冲液在室温下水平摇床放置 10 min(80 次/min),使用 1 \times TBST 缓冲液洗膜 5 次。使用 HRP 偶联抗体(1 : 5 000)孵育二抗,并在室温下水平摇床孵育 1 h(80 次/min),再次使用 1 \times TBST 缓冲液洗膜 5 次。将条带置于 TANON 显影仪进行显影后分析各蛋白条带灰度值,蛋白相对表达量以各蛋白灰度值/ β -actin 蛋白灰度值计算。结果取 3 次重复实验的平均值。

1.6 统计学处理

使用 GraphPad 8.02 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间的比较采用单因素方差分析,组间两两比较则采用 Dunnett t 法。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠血清 ALT、AST 水平比较

血清学检测结果显示,假手术组、模型组、银杏内酯 B 组、GW9662 组和 GW9662 + 银杏内酯 B 组小鼠血清中 ALT 水平分别为(33.5 \pm 9.7)、(2 633.7 \pm 966.2)、(685.3 \pm 54.3)、(1 825.2 \pm 72.1)、(1 241.8 \pm

103.1)U/L;血清 AST 水平分别为(115.5 \pm 16.6)、(2 441.2 \pm 555.1)、(1 038.5 \pm 101.4)、(2 454.6 \pm 296.6)、(1 580.3 \pm 524.1)U/L。各组小鼠血清中 ALT、AST 水平差异显著($F = 21.19, 48.88, P < 0.05$),银杏内酯 B 组、GW9662 + 银杏内酯 B 组小鼠血清 ALT、AST 水平均显著低于模型组($P < 0.05$),银杏内酯 B 组小鼠血清 ALT 水平显著低于 GW9662 + 银杏内酯 B 组($P < 0.05$),AST 水平与 GW9662 + 银杏内酯 B 组无明显差异($P > 0.05$)。

2.2 各组小鼠肝组织损伤情况比较

油红 O 染色结果显示,各组小鼠脂滴均呈现橘红色气泡状,分布均匀且广泛。HE 染色结果显示,假手术组小鼠肝组织无明显异常,其他四组小鼠肝组织均可见均质红染区域,提示肝脏组织中出現坏死。假手术组、模型组、银杏内酯 B 组、GW9662 组和 GW9662 + 银杏内酯 B 组小鼠肝组织坏死面积百分比分别为(0.20 \pm 0.01)%、(74.66 \pm 20.22)%、(34.67 \pm 4.23)%、(70.67 \pm 17.56)%以及(68.33 \pm 13.57)%。各组小鼠肝组织坏死面积百分比差异显著($F = 202.80, P < 0.05$),其中银杏内酯 B 组小鼠肝组织坏死面积百分比低于模型组及 GW9662 + 银杏内酯 B 组($P < 0.05$),GW9662 + 银杏内酯 B 组小鼠肝组织坏死面积百分比与模型组比较无显著差异($P > 0.05$)。见图 1。

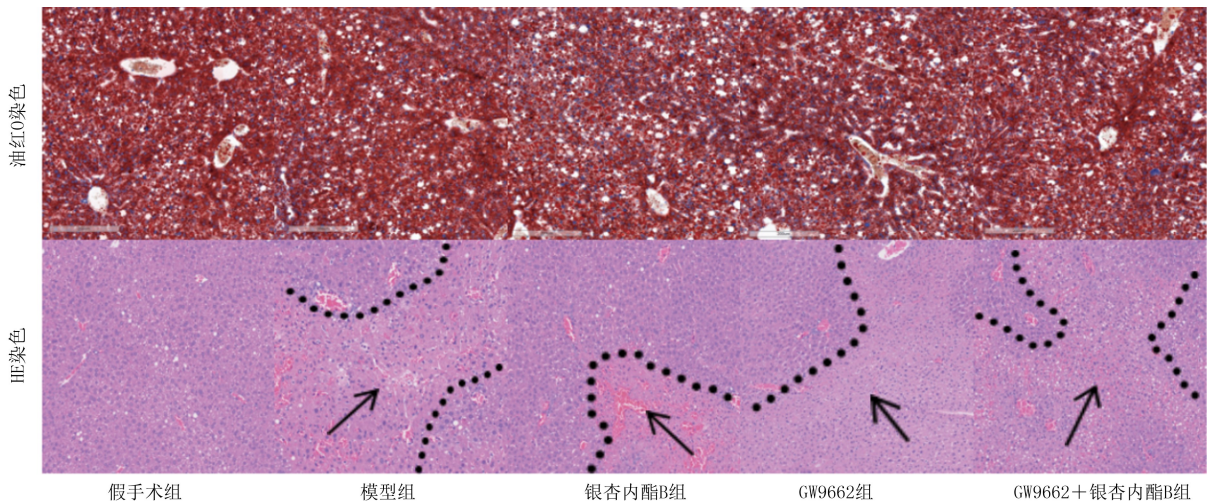


图 1 各组小鼠肝脏组织油红 O 及 HE 染色结果(200 倍,箭头所指为坏死区域)

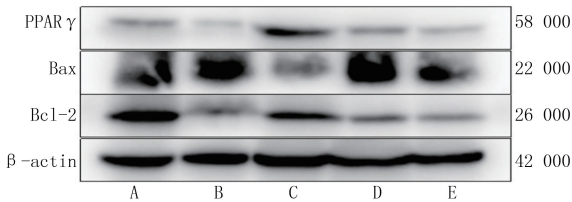
2.3 各组小鼠肝组织 Bax、Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达水平比较

免疫印迹实验结果显示,各组小鼠肝组织 Bax、Bcl-2、PPAR γ 表达水平均有显著差异($F = 6.67 \sim 9.81, P < 0.05$);其中银杏内酯 B 组小鼠肝组织 Bax 水平显著低于模型组($P < 0.05$),Bcl-2、PPAR γ 水

平显著高于模型组以及 GW9662 + 银杏内酯 B 组小鼠($P < 0.05$)。见图 2、表 1。

3 讨 论

近十年来,我国终末期肝病的患病率越来越高,目前对于终末期肝病最有效的治疗手段为肝脏移



A~E 分别为假手术组、模型组、银杏内酯 B 组、GW9662 组以及 GW9662+银杏内酯 B 组

图 2 各组小鼠肝组织 Bax、Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达水平

表 1 各组小鼠肝组织 Bax、Bcl-2、PPAR γ 蛋白表达水平比较 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别	Bax	Bcl-2	PPAR γ
假手术组	1.048 \pm 0.009	1.392 \pm 0.212	1.753 \pm 0.204
模型组	1.389 \pm 0.524	0.780 \pm 0.049	0.839 \pm 0.013
银杏内酯 B 组	0.594 \pm 0.004	1.886 \pm 0.195	1.597 \pm 0.239
GW9662 组	1.328 \pm 0.222	1.028 \pm 0.131	0.811 \pm 0.081
GW9662+银杏内酯 B 组	0.767 \pm 0.117	0.601 \pm 0.062	0.638 \pm 0.068

植^[13-14]。肝移植手术患者无法避免肝组织 I/R 损伤发生,而 I/R 损伤严重影响患者预后^[15-17]。肝功能检测是检测患者移植肝脏状态的重要指标,而动物实验中则可通过计算动物模型肝脏组织切片坏死面积比例及检测肝组织凋亡相关蛋白等表达水平变化评估肝脏损伤程度。银杏内酯 B 是从银杏叶或根茎中提取出的一种具有特异血小板活化因子的强效选择性拮抗剂^[1,18]。多项研究表明,银杏内酯 B 具有抗炎、抗过敏、抗氧化以及神经保护等系列作用^[2,19]。另外银杏内酯 B 能够减轻缺血性心脏病及缺血性脑病损伤,并能减轻脂肪性肝病肝细胞中脂肪浸润程度^[20-21]。PPARs 为过氧化物酶体增殖物激活受体,在体内具有调控脂质代谢、葡萄糖代谢、细胞分化等功能,PPAR γ 属于 PPARs 的分型之一^[22-23]。既往研究表明,银杏内酯 B 能够通过调控 PPAR γ 来缓解缺血性心肌病进展^[20]。也有研究表明,银杏内酯 B 可通过激活 PPAR γ 上调 TGF- β 表达,从而缓解缺血性脑损伤^[5]。GW9662 为 PPAR γ 的特效抑制剂,有研究表明 GW9662 可以通过抑制 PPAR γ 表达加剧脓毒症所致肝损伤^[12]。

本研究中,根据油红 O 染色以及 HE 染色结果,我们成功建立了脂肪肝小鼠肝脏 I/R 损伤模型。血清酶学中 ALT、AST 水平能一定程度代表肝脏受损程度,本研究中银杏内酯 B 组、GW9662+银杏内酯 B 组小鼠血清 ALT、AST 表达水平均显著低于模型组,银杏内酯 B 组小鼠血清 ALT 表达水平显著低于 GW9662+银杏内酯 B 组,且银杏内酯 B 组小鼠肝组织坏死面积百分比显著低于模型

组和 GW9662+银杏内酯 B 组。证明银杏内酯 B 能够通过上调脂肪肝小鼠肝组织 PPAR γ 表达减轻肝组织 I/R 损伤。有研究表明,小鼠肝组织 PPAR γ 表达上调可抑制促炎性 Kupffer 细胞表达,进而抑制 IL-10、TNF- α 等促炎因子的表达与释放,从而缓解肝脏 I/R 损伤^[24],但本研究中银杏内酯 B 上调 PPAR γ 表达缓解肝脏 I/R 损伤的具体机制尚需进一步实验验证。在肝脏 I/R 损伤模型中,受损肝组织中肝细胞存在凋亡、焦亡、铁死亡等多种死亡方式,本研究以细胞凋亡标志蛋白 Bax(促凋亡蛋白)及 Bcl-2(抗凋亡蛋白)为指标评估小鼠肝脏 I/R 损伤的严重程度。免疫印迹实验结果显示,银杏内酯 B 组小鼠肝组织 Bax 表达水平显著低于模型组,但与 GW9662+银杏内酯 B 组差异不明显,银杏内酯 B 组小鼠肝组织 Bcl-2、PPAR γ 表达水平则显著高于模型组和 GW9662+银杏内酯 B 组。表明银杏内酯 B 可能通过上调脂肪肝小鼠肝组织 PPAR γ 表达抑制了肝细胞凋亡,从而减轻了肝脏 I/R 损伤。银杏内酯 B 组与 GW9662+银杏内酯 B 组小鼠肝组织 Bax 水平差异不显著的原因,推测为 GW9662+银杏内酯 B 组混合溶液给药方式影响了 GW9662 对 PPAR γ 的抑制作用,后续我们会针对此问题进一步研究以增加结果的可信度。

本研究中存在一定不足之处,首先本研究未涉及 PPAR γ 对于脂肪肝小鼠肝组织 I/R 损伤影响的体外验证,以及其相关下游通路和具体机制的验证;另外,银杏内酯 B 是否可以减轻脂肪肝小鼠肝组织脂肪浸润本研究也未进行验证。

综上所述,银杏内酯 B 可以通过上调 PPAR γ 的表达,以减轻脂肪肝小鼠肝组织 I/R 损伤。该结论可能为临床脂肪供肝肝脏移植术后患者的恢复治疗提供一个治疗新靶点。

伦理批准和动物权利声明:本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学实验动物福利伦理委员会的审核批准(文件号 20220630C-572520221130011)。所有实验过程均遵照《实验动物管理条例》的要求进行。

作者声明:黄希健、赵金鑫、刘欢参与了研究设计;黄希健、罗礼键、蔡金贞参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] VAN BEEK T A. Ginkgolides and bilobalide; Their physical, chromatographic and spectroscopic properties[J]. Bioorg Med Chem, 2005,13(17):5001-5012.
 [2] XIA S H, FANG D C. Pharmacological action and mechanisms

- of ginkgolide B[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007,120(10):922-928.
- [3] LI Y, ZHANG M M, LI S Y, et al. Selective ischemic-hemisphere targeting Ginkgolide B liposomes with improved solubility and therapeutic efficacy for cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023,18(2):100783.
- [4] JIANG T, ZHAN F, RAO Z Q, et al. Combined ischemic and rapamycin preconditioning alleviated liver ischemia and reperfusion injury by restoring autophagy in aged mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019,74:105711.
- [5] LIU R, DIAO J J, HE S C, et al. XQ-1H protects against ischemic stroke by regulating microglia polarization through PPAR γ pathway in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018,57:72-81.
- [6] SCHLEGEL A, VAN REEVEN M, CROOME K, et al. A multicentre outcome analysis to define global benchmarks for donation after circulatory death liver transplantation [J]. *J Hepatol*, 2022,76(2):371-382.
- [7] YANG F, GAO H, NIU Z, et al. Puerarin protects the fatty liver from ischemia-reperfusion injury by regulating the PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2024,57:e13229.
- [8] ZHANG J, CHENG P, DAI W Q, et al. Fenofibrate ameliorates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice: Involvements of apoptosis, autophagy, and PPAR- α activation[J]. *PPAR Res*, 2021,2021:6658944.
- [9] CUSI K, ISAACS S, BARB D, et al. American association of clinical endocrinology clinical practice guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings [J]. *Endocr Pract*, 2022,28(5):528-562.
- [10] LISS K H H, MOUSA M, BUCHA S, et al. Dynamic changes in the mouse hepatic lipidome following warm ischemia reperfusion injury[J]. *Sci Rep*, 2024,14(1):3584.
- [11] ABD EL-HALEIM E A, BAHGAT A K, SALEH S. Effects of combined PPAR- γ and PPAR- α agonist therapy on fructose induced NASH in rats; Modulation of gene expression[J]. *Eur J Pharmacol*, 2016,773:59-70.
- [12] LI Z Y, LIU T, FENG Y, et al. PPAR γ alleviates sepsis-induced liver injury by inhibiting hepatocyte pyroptosis via inhibition of the ROS/TXNIP/NLRP3 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022:1269747.
- [13] HU X H, CHEN L, WU H, et al. Cell therapy in end-stage liver disease: Replace and remodel[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023,14(1):141.
- [14] DAR W A, SULLIVAN E, BYNON J S, et al. Ischaemia reperfusion injury in liver transplantation: Cellular and molecular mechanisms[J]. *Liver Int*, 2019,39(5):788-801.
- [15] BABA H A, THEURER S, CANBAY A, et al. Liver transplantation current aspects of pretransplantation diagnosis and rejection[J]. *Pathologe*, 2020,41(5):505-514.
- [16] TANG B, WANG Z R, QI G Y, et al. MicroRNA-155 deficiency attenuates ischemia-reperfusion injury after liver transplantation in mice[J]. *Transpl Int*, 2015,28(6):751-760.
- [17] LU J, WANG X Y, FENG Z H, et al. The protective effect of isoflurane pretreatment on liver IRI by suppressing noncanonical pyroptosis of liver macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021,99:107977.
- [18] XU J Y, CHEN W, FENG Z L, et al. Synthesis and effects of ginkgolides and ginkgolide B derivatives on platelet activating factor induced platelet aggregation in rabbits[J]. *Med Chem Res*, 2022,31(5):695-704.
- [19] LI H H, ZHANG W C, WU Z Y, et al. Theoretical design, preparation, and evaluation of Ginkgolide B molecularly imprinted polymers[J]. *J Sep Sci*, 2020,43(2):514-523.
- [20] JIANG Y X, LI W, WANG J, et al. Cardiac dysfunction is attenuated by ginkgolide B via reducing oxidative stress and fibrosis in diabetic rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020,23(8):1078-1084.
- [21] YANG Y W, 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.
- [22] BERTHIER A, JOHANNIS M, ZUMMO F P, et al. PPARs in liver physiology[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021,1867(5):166097.
- [23] ZHAO B G, XIN Z Q, REN P, et al. The role of PPARs in breast cancer[J]. *Cells*, 2022,12(1):130.
- [24] LINARES I, FARROKHI K, ECHEVERRI J, et al. PPAR- γ activation is associated with reduced liver ischemia-reperfusion injury and altered tissue-resident macrophages polarization in a mouse model[J]. *PLoS One*, 2018,13(4):e0195212.

(本文编辑 范睿心 厉建强)

(上接第 407 页)

- [21] SOBTI A, AGRAWAL P, AGARWALA S, et al. Giant cell tumor of bone-an overview[J]. *Arch Bone Jt Surg*, 2016,4(1):2-9.
- [22] MAHNKEN A H, NOLTE-ERNSTING C C, WILDBERGER J E, et al. Aneurysmal bone cyst: Value of MR imaging and conventional radiography[J]. *Eur Radiol*, 2003,13(5):1118-1124.
- [23] MUNK P L, HELMS C A, HOLT R G, et al. MR imaging of aneurysmal bone cysts[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1989,153(1):99-101.
- [24] SONG W Z, SUURMEIJER A J H, BOLLEN S M, et al. Soft tissue aneurysmal bone cyst: Six new cases with imaging details, molecular pathology, and review of the literature[J]. *Skeletal Radiol*, 2019,48(7):1059-1067.
- [25] 徐黎,屈辉. 动脉瘤样骨囊肿的影像学表现与鉴别诊断[J]. *实用放射学杂志*, 2007(3):404-407.
- [26] ASAUMI J, KONOUCHI H, HISATOMI M, et al. MR features of aneurysmal bone cyst of the mandible and characteristics distinguishing it from other lesions[J]. *Eur J Radiol*, 2003,45(2):108-112.

(本文编辑 耿波)