

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.01.003

# 毛蕊异黄酮介导 I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用\*

姚瀚勋<sup>1</sup>, 李晓斌<sup>1</sup>, 邱 晟<sup>1</sup>, 王 勇<sup>2</sup>, 王文波<sup>3Δ</sup>

(1. 浙江省湖州市中心医院/浙江大学湖州医院神经外科 313000; 2. 桂林医学院生理学教研室, 广西桂林 541001; 3. 桂林医学院附属医院神经外科, 广西桂林 541001)

**[摘要]** **目的** 探讨毛蕊异黄酮对脑缺血再灌注模型大鼠的神经保护作用。**方法** 100 只雄性 SD 大鼠分脑缺血再灌注模型组, 毛蕊异黄酮高、中、低剂量组和假手术组。采用大脑中动脉栓塞(MCAO)建立局灶性脑缺血再灌注模型, 观察缺血再灌注后, 各组大鼠在神经行为学、脑梗死体积、脑含水量及脑组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、I $\kappa$ B mRNA、核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) mRNA、I $\kappa$ B  $\alpha$  蛋白、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达的差异。**结果** 毛蕊异黄酮能够改善大鼠神经行为损伤, 降低脑梗死体积和脑组织含水量, 抑制脑组织中 MDA 生成, 提高 SOD 的活性, 增加 I $\kappa$ B mRNA 和 I $\kappa$ B  $\alpha$  蛋白的表达, 减少 NF- $\kappa$ B mRNA 和 NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达。**结论** 毛蕊异黄酮对大鼠脑缺血再灌注损伤具有保护作用。

**[关键词]** 毛蕊异黄酮; 再灌注损伤; 氧化性应激; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; I $\kappa$ B; NF- $\kappa$ B**[中图分类号]** R966**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)01-0011-04

## Protection of calycosin-mediated I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B signaling pathway on cerebral ischemia reperfusion injury\*

YAO Hanxun<sup>1</sup>, LI Xiaobin<sup>1</sup>, QIU Sheng<sup>1</sup>, WANG Yong<sup>2</sup>, WANG Wenbo<sup>3Δ</sup>

(1. Department of Neurosurgery, Huzhou Central Hospital/Huzhou Hospital of Zhejiang University, HuZhou, Zhejiang 313000, China; 2. Department of Physiology, Guilin Medical University, GuiLin, Guangxi 541001, China; 3. Department of Neurosurgery, the Affiliated Hospital of Guilin Medical University, GuiLin, Guangxi 541001, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the neuroprotective effect of calycosin in rats after cerebral ischemia and reperfusion. **Methods** 100 male SD rats were randomly divided into the sham group, the ischemia reperfusion group, the high-, middle-, low-dose of calycosin group. The model of focal cerebral ischemia and reperfusion was constructed through middle cerebral artery occlusion (MCAO). We observed the differences on neural behavior, infarction volume, brain water content, superoxide (SOD), maloneliadehyde (MDA), I $\kappa$ B mRNA, nucleartranscription factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) mRNA, I $\kappa$ B  $\alpha$  protein, NF- $\kappa$ B p65 protein of brain tissue. **Results** Calycosin improved the neurobehavioral impairment, reduced the infarction volume and water content. And it inhibited the production of MDA and enhanced the activation of SOD, promoted the production of I $\kappa$ B in mRNA and protein. **Conclusion** Calycosin had protective effects in cerebral ischemia reperfusion rats.

**[Key words]** calycosin; reperfusion injury; oxidative stress; superoxide dismutase; malondialdehyde; I $\kappa$ B; NF- $\kappa$ B

毛蕊异黄酮是来源于黄芪的一种天然黄酮类化合物, 具有抗炎、类雌激素等作用<sup>[1-2]</sup>。既往研究已经发现毛蕊异黄酮具有体外抗氧化的作用<sup>[3]</sup>。本研究通过建立局灶性脑缺血再灌注的大鼠模型, 探讨毛蕊异黄酮的体内抗氧化作用及神经保护的分子机制, 现报道如下。

### 1 材料与方法

**1.1 动物与试剂** 3 月龄 SD 雌性大鼠 100 只, SPF 级, 体质量 225~275 g, 由桂林医学院实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(桂)2013-0006。毛蕊异黄酮, 溶剂为 0.1 mol/L 二甲基亚砷(dimethyl sulphoxide, DMSO, 生产批号: 20140720), 由天津马克生物技术

\* 基金项目: 广西壮族自治区桂林市科学研究与技术开发计划(20150206-1-5); 广西壮族自治区桂林市科学研究与技术开发计划(20170109-9)。作者简介: 姚瀚勋(1990—), 主治医师, 硕士, 主要从事缺血性脑卒中的基础与临床研究。Δ 通信作者, E-mail: wwbxggl@163.com。

有限公司提供。总蛋白(TP)测定试剂盒(生产批号:20140118)、丙二醛(MDA)测定试剂盒(生产批号:20140117)、超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(生产批号:20140109)由南京建成生物工程研究所提供。TRIzol 试剂,cDNA 第一链合成试剂盒由美国 Thermo Fisher 公司提供。Real time PCR Master Mix 由日本 Toyobo 公司提供。反转录试剂盒、提取试剂盒、引物由上海生工生物工程技术有限公司提供。兔源磷酸化核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)p65 单抗、辣根过氧化物酶(HRP)标记兔抗鼠 IgG 和 GAPDH 抗体由 Santa Cruz 提供。4%多聚甲醛、DAB 显色试剂盒、蛋白上样缓冲液、BCA 蛋白定量试剂盒、硝酸纤维素(NC)膜、氯化三苯四氮唑(triphenyltetrazolium chloride, TTC)10 g/瓶(生产批号:080414)由武汉博士德生物工程技术有限公司提供。

## 1.2 方法

### 1.2.1 分组并建立模型

大鼠分成 5 组,每组 20 只:缺血再灌注组(模型组),毛蕊异黄酮高(20 mg/kg)、中(10 mg/kg)、低(5 mg/kg)剂量组,假手术组。灌胃给药,每天上、下午各 1 次,连续给药 14 d。模型组和假手术组灌等量 DMSO。末次给药 1 h 后,除假手术组不制备栓塞外,其余各组采用大脑中动脉线栓法(middle cerebral artery occlusion, MCAO)制备大鼠局灶性脑缺血再灌注模型。若大鼠清醒后出现以下 4 种表现时,(1)左侧 Horner 征阳性;(2)右侧前肢瘫痪;(3)提起鼠尾后不能伸右前肢;(4)右旋时右前肢拖在腹下,与左前肢交叉成剪刀状,则表明模型制作成功。

### 1.2.2 神经行为学检查

于给药前及处死前进行 Bederson's 评分:行为都正常记 0 分;提鼠尾离地约 1 尺,手术对侧前肢内旋、内收记 1 分;推大鼠双肩,手术对侧抗力下降记 2 分;观察大鼠在水平面行走情况,围绕健侧转圈记 3 分;不能自主活动记 4 分。分数越高说明神经损伤越严重。

### 1.2.3 脑梗死体积测定

脑缺血 2 h 后拔除线栓,恢复再灌注 24 h 后断头取脑,从视交叉起作 2 mm 层厚冠状切片,将脑片放入 2% TTC 磷酸盐缓冲液中 37 °C 恒温避光孵育 30 min,正常脑组织呈现红色,梗死脑组织呈现白色。脑片排列整齐并拍照,使用图像分析软件处理,计算每张脑片的梗死面积,乘以厚度 2 mm 再相加即为脑梗死体积。

### 1.2.4 脑组织含水量测定

采用干湿法,脑组织含水量(%)=(脑组织湿质量-脑组织干质量)/脑组织湿质量 $\times$ 100%。

### 1.2.5 脑组织中 SOD、MDA 测定

采用考马斯亮蓝法测定各组蛋白水平,采用 TBA 法测定 MDA,采用比色法测定 SOD,所有操作均按照试剂盒说明书

进行。

### 1.2.6 脑组织中 I $\kappa$ B、NF- $\kappa$ B mRNA 的表达水平测定

用 TRIzol 法提取总 RNA,紫外分光光度仪测定提取的总 RNA 浓度。PCR 反应条件为 95 °C 15 s、60 °C 30 s、72 °C 30 s 共 40 个循环,取 PCR 产物 4  $\mu$ L 进行琼脂糖凝胶电泳,采用凝胶成像系统和图像分析系统进行成像及灰度分析,以 GAPDH 为参照,分别计算 I $\kappa$ B/GAPDH、NF- $\kappa$ B/GAPDH mRNA 的比值。

### 1.2.7 脑组织中 I $\kappa$ B $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达水平测定

脑组织按 1:5 加入蛋白裂解液,超声粉碎,4 °C 裂解过夜,4 °C 12 000 r/min 低温离心 30 min,取上清液,BCA 比色法测定蛋白水平,上样(50  $\mu$ g/孔)后进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),将蛋白质提取物分离,再转至 NC 膜,牛血清清蛋白(BSA) TBST 缓冲系统 37 °C 封闭 1 h,磷酸化 NF- $\kappa$ B p65 单克隆抗体孵育 2 h,HRP 标记兔抗鼠 IgG 抗体 37 °C 孵育 1 h,DAB 显色,RAD 凝胶电泳图像分析仪进行采图,Quantity One 软件分析光密度值。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用方差分析并做方差齐性检验,方差齐用 One-way ANOVA,不齐则用 Welch 法;组间多重比较,方差齐用 LSD 法,不齐则用 Dunnett T3,神经行为学评分采用完全随机秩和检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 毛蕊异黄酮对大鼠神经行为学评分、脑梗死体积、脑组织含水量的影响

模型组有明显的神经行为学损伤( $P < 0.05$ ),毛蕊异黄酮可改善其神经行为学评分,以毛蕊异黄酮高剂量组最为显著( $P < 0.05$ );模型组有明显的脑梗死发生( $P < 0.05$ ),毛蕊异黄酮可降低其脑梗死体积,以毛蕊异黄酮高剂量组最为显著( $P < 0.05$ );模型组梗死侧脑组织含水量明显高于假手术组( $P < 0.05$ ),毛蕊异黄酮可降低其脑组织含水量,以毛蕊异黄酮高剂量组最为显著( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 各组大鼠神经行为学评分、脑梗死体积、脑组织含水量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	行为学评分(分)	梗死体积比(%)	脑组织含水量(%)
假手术组	0	0	73.11 $\pm$ 0.45
模型组	3.05 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	36.96 $\pm$ 1.87 <sup>a</sup>	83.88 $\pm$ 0.56 <sup>a</sup>
毛蕊异黄酮低剂量组	2.75 $\pm$ 0.31 <sup>b</sup>	33.34 $\pm$ 5.25 <sup>b</sup>	82.12 $\pm$ 0.51 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮中剂量组	2.43 $\pm$ 0.26 <sup>b</sup>	26.23 $\pm$ 4.45 <sup>b</sup>	81.82 $\pm$ 0.34 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮高剂量组	2.13 $\pm$ 0.30 <sup>b</sup>	19.57 $\pm$ 3.36 <sup>b</sup>	80.68 $\pm$ 0.43 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与模型组比较

### 2.2 毛蕊异黄酮对大鼠脑组织中 SOD 活性及 MDA

水平的影响 缺血再灌注 24 h 后,模型组 MDA 水平明显升高( $P<0.05$ ),SOD 活性明显减弱( $P<0.05$ ),毛蕊异黄酮能明显降低脑组织中 MDA 的水平并提高 SOD 活性,以毛蕊异黄酮高剂量组最为显著( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 各组大鼠脑组织中 SOD 活性及 MDA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	SOD(U/mg)	MDA(nmol/mg)
假手术组	128.31±8.56	1.52±0.31
模型组	89.54±4.36 <sup>a</sup>	4.63±0.58 <sup>a</sup>
毛蕊异黄酮低剂量组	116.52±9.59 <sup>b</sup>	3.01±0.41 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮中剂量组	123.19±11.87 <sup>b</sup>	2.71±0.36 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮高剂量组	138.89±8.42 <sup>b</sup>	2.26±0.31 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与模型组比较

2.3 毛蕊异黄酮干预后大鼠脑组织中 I $\kappa$ B、NF- $\kappa$ B mRNA 的表达情况 模型组大鼠脑组织中 I $\kappa$ B mRNA 水平明显减少( $P<0.05$ ),而 NF- $\kappa$ B mRNA 水平显著增加( $P<0.05$ )。毛蕊异黄酮干预后,I $\kappa$ B mRNA 水平明显升高,而 NF- $\kappa$ B mRNA 水平则明显降低( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 各组大鼠脑组织中 I $\kappa$ B、NF- $\kappa$ B mRNA 的表达情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	I $\kappa$ B/GAPDH mRNA	NF- $\kappa$ B/GAPDH mRNA
假手术组	8.32±0.14	1.18±0.13
模型组	1.07±0.10 <sup>a</sup>	6.80±0.17 <sup>a</sup>
毛蕊异黄酮低剂量组	2.19±0.36 <sup>b</sup>	4.99±0.35 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮中剂量组	4.18±0.23 <sup>b</sup>	3.97±0.19 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮高剂量组	6.90±0.21 <sup>b</sup>	2.68±0.32 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与模型组比较

2.4 毛蕊异黄酮干预后大鼠脑组织中 I $\kappa$ B  $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达情况 模型组大鼠脑组织中 I $\kappa$ B  $\alpha$  蛋白水平明显减少( $P<0.05$ ),而 NF- $\kappa$ B p65 蛋白水平显著增加( $P<0.05$ )。毛蕊异黄酮干预后,I $\kappa$ B  $\alpha$  蛋白水平明显升高,以毛蕊异黄酮高剂量组最为显著( $P<0.05$ ),而 NF- $\kappa$ B p65 蛋白水平则明显降低( $P<0.05$ ),见表 4、图 1。

表 4 各组大鼠脑组织中 I $\kappa$ B  $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 蛋白的表达情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	I $\kappa$ B $\alpha$ /GAPDH	NF- $\kappa$ B p65/GAPDH
假手术组	0.39±0.01	0.12±0.01
模型组	0.15±0.08 <sup>a</sup>	0.41±0.06 <sup>a</sup>
毛蕊异黄酮低剂量组	0.21±0.02 <sup>b</sup>	0.27±0.04 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮中剂量组	0.28±0.07 <sup>b</sup>	0.18±0.03 <sup>b</sup>
毛蕊异黄酮高剂量组	0.37±0.03 <sup>b</sup>	0.15±0.05 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与假手术组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与模型组比较

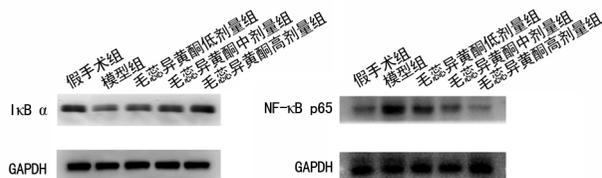


图 1 各组大鼠脑组织中 I $\kappa$ B  $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达的电泳图

### 3 讨论

急性缺血性脑卒中是最常见的卒中类型,脑血流的中断导致能量的衰竭和神经元的死亡,可触发免疫应答、外周白细胞浸润脑实质和小胶质细胞的激活。当缺血脑组织获得再灌注后,产生大量的活性氧(ROS)自由基,能刺激白细胞活化并释放多种炎症细胞因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )]、基质金属蛋白酶(MMP)、一氧化氮(NO)和更多的 ROS,攻击血管壁,破坏血脑屏障(BBB),引起继发性脑损伤<sup>[4-7]</sup>。本实验中,模型组大鼠存在严重的神经行为学损伤,脑梗死和脑水肿均较假手术组严重。

毛蕊异黄酮是从中药黄芪中提取出来的生物黄酮,研究表明其在缺血性脑损伤中具有神经保护作用<sup>[8-10]</sup>,且分子量小,较易通过血脑屏障,将其用于治疗脑血管疾病存在天然优势。SOD 是脑组织中清除自由基的有效成分,而 MDA 可以反映氧自由基的生成量并间接反映细胞损伤的程度。本实验中,毛蕊异黄酮能增强脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中 SOD 活力,降低 MDA 的水平,从而有效地减轻氧自由基的破坏作用,保护脑细胞。

NF- $\kappa$ B 是一种广泛存在于真核细胞内的转录因子,主要由 p65 和 p50 组成,是炎症反应复杂细胞因子网络的关键环节<sup>[11]</sup>。I $\kappa$ B  $\alpha$  是 NF- $\kappa$ B 的抑制蛋白,静息状态下,能够以三聚体的形式将 NF- $\kappa$ B 限制在细胞质中。在受到外源性刺激(如脑缺血再灌注损伤)时,I $\kappa$ B  $\alpha$  降解,失去抑制作用的 NF- $\kappa$ B 具有了活性,进入细胞核与 DNA 结合,作用于结构基因的调控序列,促进大量炎症因子的转录;若使用抗氧化剂则可以抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活从而减轻脑组织的缺血再灌注损伤<sup>[12-17]</sup>,而增加 I $\kappa$ B  $\alpha$  的表达恰恰可以抑制 NF- $\kappa$ B p65 的表达<sup>[16]</sup>。本实验中,模型组 I $\kappa$ B  $\alpha$  的表达水平明显降低,NF- $\kappa$ B p65 的表达水平明显升高,表明脑缺血再灌注后由于炎症反应被激活,I $\kappa$ B  $\alpha$  的抑制作用解除,NF- $\kappa$ B 水平迅速升高。而毛蕊异黄酮的干预可明显提高缺血再灌注后脑缺血组织中 I $\kappa$ B  $\alpha$  的表达,且 I $\kappa$ B  $\alpha$  表达水平的增加可抑制 NF- $\kappa$ B 的进一步表达,表明毛蕊异黄酮可以通过恢复 I $\kappa$ B  $\alpha$  的活性来抑制由缺血再灌注引起的 NF- $\kappa$ B 信号通路激

活,从而减轻炎症反应,保护脑组织。

综上所述,毛蕊异黄酮对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤有保护作用,其机制可能与抑制 I $\kappa$ B  $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 信号通路的激活有关,提示毛蕊异黄酮在预防和减轻脑缺血再灌注损伤方面具有潜在的应用前景。

## 参考文献

- [1] DONG L, YIN L, CHEN R, et al. Anti-inflammatory effect of calycosin glycoside on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in RAW 264. 7 cells[J]. *Gene*, 2018, 675: 94-101.
- [2] SUN H T, YIN M F, QIAN W Q, et al. Calycosin, a phytoestrogen isoflavone, induces apoptosis of estrogen receptor-positive MG-63 osteosarcoma cells via the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 6178-6186.
- [3] 李晶晶, 崔国祯, 王亮, 等. 毛蕊异黄酮对 H9c2 细胞缺氧损伤的保护作用[J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(5): 32-35.
- [4] TSIVGOULIS G, KATSANOS A H, ALEXANDROV A V. Reperfusion therapies of acute ischemic stroke: potentials and failures[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 215.
- [5] CAI Y, XU H, YAN J, et al. Molecular targets and mechanism of action of dexmedetomidine in treatment of ischemia/reperfusion injury[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(5): 1542-1550.
- [6] 姚瀚勋, 唐乐剑, 夏学巍, 等. 不同剂量伊桐昔灌胃对大鼠弥散性脑损伤的防治作用及其机制[J]. *山东医药*, 2016, 56(15): 19-22.
- [7] 王文波, 夏学巍, 唐乐剑, 等. 伊桐昔抗氧化作用的实验研究[J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(3): 105-109.
- [8] WANG Y, REN Q Y, ZHANG X, et al. Neuroprotective mechanisms of calycosin against focal cerebral ischemia and reperfusion injury in rats[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45(2): 537-546.
- [9] GUO C, MA Y Y, MA S B, et al. The role of TRPC6 in the neuroprotection of calycosin against cerebral ischemic injury[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3039.
- [10] FU S P, GU Y, JIANG J Q, et al. Calycosin-7-O- $\beta$ -D-glucoside regulates nitric oxide/caveolin-1/matrix metalloproteinases pathway and protects blood-brain barrier integrity in experimental cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 692-701.
- [11] RIDDER D A, SCHWANINGER M. NF-kappaB signaling in cerebral ischemia[J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 995-1006.
- [12] 杨美丽, 黄银辉, 姚力, 等. 慢性间断性缺氧对大鼠脑缺血再灌注 NF- $\kappa$ B 及其靶基因 TNF- $\alpha$  表达的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(12): 1303-1306.
- [13] CUI H X, CHEN J H, LI J W, et al. Protection of anthocyanin from myrica rubra against cerebral ischemia-reperfusion injury via modulation of the TLR4/NF- $\kappa$ B and NLRP3 pathways[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): E1788.
- [14] WICHA P, TOCHARUS J, JANYOU A, et al. Hexahydrocurcumin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury, attenuates inflammation, and improves antioxidant defenses in a rat stroke model[J]. *PLoS One*, 2017, 12(12): e0189211.
- [15] WANG X R, AN F, WANG S L, et al. Orientin attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in rat model through the AQP-4 and TLR4/NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  signaling pathway[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10): 2199-2214.
- [16] DAI Y Y, ZHANG H J, ZHANG J P, et al. Isoquercetin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis after ischemia/reperfusion injury via Nrf2-mediated inhibition of the NOX4/ROS/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 284: 32-40.
- [17] LI W, SUWANWELA N C, PATUMRAJ S. Curcumin by down-regulating NF- $\kappa$ B and elevating Nrf2, reduces brain edema and neurological dysfunction after cerebral I/R[J]. *Microvasc Res*, 2016, 106: 117-127.
- [18] WANG X, QIN Z H, SHI H, et al. Protective effect of Ginkgolids (A+B) is associated with inhibition of NIK/IKK/I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B signaling pathway in a rat model of permanent focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2008, 1234: 8-15.

(收稿日期:2018-05-20 修回日期:2018-08-03)