

# 局部亚低温对实验性脑出血后脑水肿及脑组织核转录因子-κB 表达的影响

王敏忠 郭守刚 刘雪平 杜怡峰 张苏明

**【摘要】** 目的 观察局部亚低温治疗对大鼠脑出血后脑水肿及血肿周围脑组织核转录因子-κB (NF-κB)表达的影响。**方法** 雄性 Wistar 大鼠 144 只分成常温组和亚低温组,每组 72 只,每组又分成相应的对照组、脑出血 6 h 组、脑出血 24 h 组、脑出血 48 h 组、脑出血 72 h 组和脑出血 1 周组,共 6 个亚组,每个亚组 12 只。采用自体不凝血注入大鼠尾状核制备脑出血模型(常温对照组和亚低温对照组手术方法同其余 10 个亚组,但不注血)。亚低温各亚组造模成功后采用亚低温治疗 4 h,且维持脑温在(33.0 ± 0.5)℃;常温组保持体温在 37℃,常规饲养。应用干湿重法检测脑水肿程度,同时采用免疫组化和免疫印迹方法检测血肿周围 NF-κB 的表达强度。**结果** 脑出血后 48 h,常温组和亚低温组大鼠的脑水肿程度和 NF-κB 表达均达高峰,其中脑水肿程度差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。亚低温组中的脑出血 24 h 组、脑出血 48 h 组、脑出血 72 h 组和脑出血 1 周组的 NF-κB 阳性细胞表达水平和免疫印迹的蛋白表达强度显著低于常温组相应亚组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** NF-κB 高表达是致脑水肿的关键物质,亚低温治疗能明显抑制血肿周围 NF-κB 的过度表达及脑水肿。

**【关键词】** 脑出血; 脑水肿; 亚低温; 核转录因子

**The changes of nuclear factor-κB expression in perihematoma region and brain edema of experimental intracerebral hemorrhage rats after local mild to moderate hypothermia** WANG Min-zhong\*, GUO Shou-gang, LIU Xue-ping, DU Yi-feng, ZHANG Su-ming. \* Department of Neurology of Provincial Hospital affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China

Corresponding author: ZHANG Su-ming, Email: suming\_zhang@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of local mild to moderate hypothermia on brain edema and nuclear factor-κB (NF-κB) expression in the perihematoma region of experimental intracerebral hemorrhage rats. **Methods** A total of 144 Wistar rats were randomly divided into a normothermia group and a mild to moderate hypothermia group. The two groups each comprised control, 6 h intracerebral hemorrhage, 24 h intracerebral hemorrhage, 48 h intracerebral hemorrhage, 72 h intracerebral hemorrhage, and 1 week intracerebral hemorrhage subgroups, with 12 rats in each subgroup. Rat models of intracerebral hemorrhage were established by injection of autologous blood into the rat caudate nucleus. Rats in the mild to moderate hypothermia group were subject to local mild to moderate hypothermia for 4 hours immediately after the injection, with the intracerebral temperature maintained at (33.0 ± 0.5)℃, while those in the normothermia were maintained with a body temperature of 37℃. The changes of brain water content were measured and the expression of NF-κB in perihematoma region of intracerebral hemorrhage was observed with immunohistochemistry and Western blot methods. **Results** The brain edema and the NF-κB expression peaked at 48 h after intracerebral hemorrhage. There was obvious difference in terms of brain edema between the normothermia group and the mild to moderate hypothermia group ( $P < 0.05$ ). The NF-κB expression reduced significantly in the mild to moderate hypothermia group compared with the normothermia group at the 24th, 48th and 72nd hours, as well as 1 week after intracerebral hemorrhage ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The severity of brain edema was associated with high expression of NF-κB. Treatment with local mild to moderate hypothermia can significantly inhibit overexpression of NF-κB and relieve brain edema following intracerebral hemorrhage.

**【Key words】** Intracerebral hemorrhage; Brain edema; Mild to moderate hypothermia; Nuclear factor-κB

近年的研究发现,核转录因子-κB(nuclear factor-

κB, NF-κB)是具有多向转录调节作用的重要蛋白因子,尤其在细胞因子诱导的基因表达中具有关键的调控作用<sup>[1]</sup>。它在神经系统中广泛表达,特别是脑血管疾病发生时 NF-κB 被激活<sup>[2-3]</sup>,与其调控的细胞因子一起积极参与炎症反应和神经细胞的凋亡等生物进程。抑制 NF-κB 的过度表达可抑制其靶基因产物的产生,从而可改善兴奋性毒性及其诱导的神经元死

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.02.008

基金项目:山东省卫生厅计划项目(2007HW093);山东省科技厅资助课题(003130103)

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院神经内科(王敏忠、郭守刚、刘雪平、杜怡峰);华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科(张苏明)

通信作者:张苏明,Email: suming\_zhang@163.com

亡<sup>[4-5]</sup>。因此, NF- $\kappa$ B 已成为治疗和干预一些疾病的重要靶点。亚低温对脑出血患者具有治疗作用<sup>[6-7]</sup>, 然而局部亚低温治疗对大鼠实验性脑出血后血肿周围 NF- $\kappa$ B 表达的影响如何目前尚不明了。为此本研究动态观察了局部亚低温治疗对脑出血大鼠脑组织含水量及 NF- $\kappa$ B 表达强度的影响, 以进一步探讨亚低温治疗对脑出血后脑损伤的可能作用机制。

## 材料与方法

### 一、实验动物及分组

选用 12 周龄清洁级健康雄性 Wistar 大鼠 144 只, 体重 260 ~ 320 g, 购自山东大学医学院实验动物中心(许可证: SCXK 鲁 20030004)。将动物分为脑出血常温组和脑出血亚低温组, 每组 72 只。2 组又各分成对照组、脑出血 6 h 组、脑出血 24 h 组、脑出血 48 h 组、脑出血 72 h 组和脑出血 1 周组, 共 6 个亚组, 每个亚组 12 只。

### 二、模型制备及亚低温干预

除常温对照组和亚低温对照组外, 其余 10 个亚组均按照王敏忠等<sup>[8]</sup>介绍的方法制备动物模型。将动物用 1% 戊巴比妥钠按 40 mg/kg 体重腹腔麻醉, 备皮后固定在立体定向仪上, 头部正中纵形切口, 暴露前囟和冠状缝, 在冠状缝前 0.2 mm、中线右侧旁开 3 mm 处用直径 1 mm 的牙钻钻开颅骨, 将制作好的穿刺针的针头端垂直插入脑内 6 mm 固定, 去除内芯。取尾动脉血, 均匀缓慢地注入 50  $\mu$ l 自体全血 2 次。常温对照组和亚低温对照组手术方法同上, 但不注血。亚低温组在造模成功后, 立即应用贴敷式局部亚低温治疗仪(HDB-01 型)实施亚低温治疗 4 h。治疗过程中采用 SL-4 型温度传感器(华中科技大学同济医学院研制)监测大鼠鼻咽部温度和鼓膜温度, 证实脑温降至(33.0  $\pm$  0.5)  $^{\circ}$ C 并维持此温度, 同时监测各组大鼠的直肠温度和呼吸。亚低温治疗结束后, 将大鼠置于室温(25  $^{\circ}$ C)下自然复温, 然后可自由饮水和进食。常温组保持体温在 37  $^{\circ}$ C 的基础上常规饲养, 不予以亚低温治疗。每个亚组取 6 只行免疫印迹(Western blot)和脑水肿检测, 另 6 只行免疫组化检测。

### 三、标本采集及脑水肿检测

各亚组大鼠均取 6 只进行免疫组化检测, 在相应时间点用戊巴比妥钠深度麻醉后开胸, 经左心室插管至升主动脉, 生理盐水 250 ml 灌注后, 再用 4% 多聚甲醛溶液(pH 值为 7.4) 250 ml 灌注至肝脾变白发硬, 然后迅速断头取脑, 以注入点为中心前、后各 6 mm 处冠状切除鼠脑额端及枕端, 中间部分继续于 4% 多聚甲醛溶液(pH 值为 7.4)中固定 24 h。以针道为中心其前、后 2 mm 各切成一脑片制成蜡块。

各亚组剩余 6 只大鼠行 Western blot 和脑水肿检测, 均于相应时间点用戊巴比妥钠深麻醉大鼠, 迅速取出全脑, 用滤纸吸干脑表面液体和血迹, 去除嗅球及额极前部 4 mm 的脑组织, 以右侧大脑半球注血针道处为中心冠状位切割脑组织。切割后从其中前部脑组织块取 50 mg 血肿周围脑组织置液氮冷冻保存, 用于 Western blot 检测; 从后部脑组织块取血肿周围组织进行脑含水量测定。根据 Elliott 公式计算脑组织含水量(water content, WC),  $WC(\%) = (\text{脑组织湿重} - \text{脑组织干重}) / \text{湿重} \times 100\%$ , 测重用电子天平(精确度为 0.1 mg), 测湿重后脑组织放入(100  $\pm$  5)  $^{\circ}$ C 烤箱内烘干, 24 h 后测干重, 重复测定至恒重。

### 四、组织学检测

#### (一) 免疫组化所需试剂及 NF- $\kappa$ B 检测

将石蜡包埋的组织块在切片机上连续切片, 片厚 5  $\mu$ m, 靠近血肿的切片作苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色及免疫组化检测。按照免疫组化的操作步骤, 应用兔抗大鼠多克隆 NF- $\kappa$ B P65 抗体(购自美国 Santa Cruz 公司, 1:100 稀释), 按试剂说明滴加试剂 SABC(兔 IgG SABC 免疫组化试剂盒, 3,3'-二氨基联苯胺显色试剂盒, 由北京中杉金桥生物技术有限公司生产提供), 中性树胶封片后观察。免疫组化染色每张切片在 400 倍高倍镜下随机取靠近血肿不重复的 5 个视野, 采用阳性细胞计数法, 计数 NF- $\kappa$ B 阳性细胞数, 取平均值。

#### (二) 应用 Western blot 检测 NF- $\kappa$ B 方法及试剂

1. 主要试剂: 小鼠抗大鼠 NF- $\kappa$ B 多克隆抗体一抗, 美国 Santa Cruz 公司生产, 北京中杉金桥生物技术有限公司分装; 小鼠抗大鼠 actin 单抗, Abcam 公司产品; 辣根过氧化物酶标记抗小鼠二抗, 北京中杉金桥生物技术有限公司产品。

2. 组织总蛋白质提取: 取组织 50 mg, 剪碎, 用预冷磷酸盐缓冲液洗涤 2 ~ 3 遍; 加入放射免疫沉淀检验(radio immunoprecipitation assay, RIPA)组织裂解液 300  $\mu$ L, 蛋白酶抑制剂苯甲基磺酰氟 3  $\mu$ L, 超声破碎(振幅 28%, 超 3 s, 停 5 s, 共 15 个循环)冰上裂解 15 min; 4  $^{\circ}$ C 离心, 15 000 rpm, 10 min; 小心吸取上清, 即为组织总蛋白; 用 BCA 法, 紫光分光光度计在 562 nm 处测吸光值, 用标准蛋白拟合曲线, 计算蛋白浓度, 确定上样量。

3. 按照操作步骤分别进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 电转移, 封闭液封闭, 用封闭液按 1:200 比例稀释 NF- $\kappa$ B 抗体后与一抗反应, 用封闭液按 1:3000 比例稀释二抗并与二抗反应, 然后进行显色, 将发光液试剂盒中 A 液与 B 液等量混合, 用枪头将其加到膜的正面, 反应 1 min, 进入暗室, 将膜放入 Kodak 增感屏, 胶片放置于膜的正上方, 曝光, 显影, 定影。

### 五、统计学分析

采用 SPSS 11.0 版统计软件进行统计学处理。数据均以  $(\bar{x} \pm s)$  表示。组间比较采用 *t* 检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、脑出血大鼠损伤脑组织含水量动态变化

表 1 显示,各常温组亚组与常温对照组比较,脑出血 24 h 时(常温脑出血 24 h 组)脑含水量开始明显升高 ( $P < 0.01$ ),至 48 h 时达到峰值(常温脑出血 48 h 组) ( $P < 0.01$ ),脑出血 1 周时(常温脑出血 1 周组)仍高于对照亚组 ( $P < 0.05$ );亚低温组与常温组对应时间亚组之间比较显示,2 组大鼠脑组织含水量在 6 h、24 h、48 h、72 h、1 周时差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

表 1 常温组与亚低温组血肿周边组织含水量及脑出血灶周 NF-κB 阳性细胞表达的动态变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组 别	只数	脑组织含水量 (%)	NF-κB 阳性细胞表达
常温组	72		
常温对照组	12	77.61 ± 0.50	1.33 ± 1.40
常温脑出血 6 h 组	12	78.40 ± 0.43 <sup>a</sup>	7.72 ± 1.51 <sup>b</sup>
常温脑出血 24 h 组	12	81.51 ± 0.43 <sup>b</sup>	22.43 ± 3.04 <sup>b</sup>
常温脑出血 48 h 组	12	82.59 ± 0.51 <sup>b</sup>	32.52 ± 3.78 <sup>b</sup>
常温脑出血 72 h 组	12	82.50 ± 0.54 <sup>b</sup>	19.43 ± 2.67 <sup>b</sup>
常温脑出血 1 周组	12	79.62 ± 0.41 <sup>b</sup>	6.73 ± 2.03 <sup>b</sup>
亚低温组	72		
亚低温对照组	12	77.49 ± 0.49	1.31 ± 1.31
亚低温脑出血 6 h 组	12	77.72 ± 0.41 <sup>c</sup>	6.43 ± 1.43 <sup>b</sup>
亚低温脑出血 24 h 组	12	78.50 ± 0.36 <sup>bd</sup>	17.22 ± 2.25 <sup>bd</sup>
亚低温脑出血 48 h 组	12	79.63 ± 0.46 <sup>bd</sup>	21.22 ± 3.38 <sup>bd</sup>
亚低温脑出血 72 h 组	12	79.43 ± 0.53 <sup>bd</sup>	12.42 ± 3.15 <sup>bd</sup>
亚低温脑出血 1 周组	12	78.02 ± 0.40 <sup>d</sup>	4.24 ± 1.68 <sup>bc</sup>

注:与本组对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;与常温组同时时间点比较,<sup>c</sup> $P < 0.05$ ,<sup>d</sup> $P < 0.01$

### 二、NF-κB 的表达免疫组化染色结果

表 1 和图 1~2 可见,常温组 NF-κB 阳性细胞表达于造模后 6 h(常温脑出血 6 h 组)开始上升,于造模后 48 h(常温脑出血 48 h 组)达到峰值,与常温对照组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。NF-κB 表达以胶质细胞、神经细胞及炎性细胞为主,阳性表达大部分在细胞核内。亚低温组与常温组对应亚组之间比较,2 组大鼠 NF-κB 阳性细胞表达在 24 h、48 h、72 h、1 周时差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

### 三、NF-κB Western blot 检测结果

常温脑出血 6 h 组与常温对照组比较,NF-κB 的表达开始增高 ( $P < 0.05$ ),至 48 h 时(常温脑出血 48 h 组)表达达到高峰 ( $P < 0.01$ ),至 1 周时(常温脑出血 1 周组)表达虽有明显下降,与常温对照组比较,差异仍有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。亚低温脑出血 24 h、

48 h、72 h 组 NF-κB 的表达与常温组同时段亚组比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ) (图 3),亚低温脑出血 6 h 组 NF-κB 的表达与常温脑出血 6 h 组比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),亚低温脑出血 1 周组的 NF-κB 表达与常温脑出血 1 周组比较,差异仍有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) (图 4)。

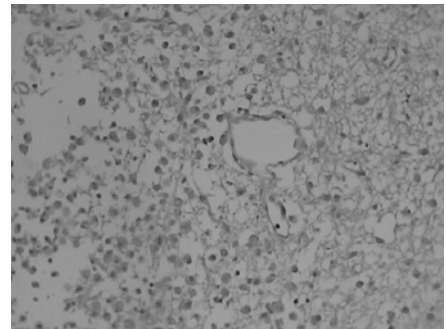


图 1 亚低温组脑缺血后 24 h NF-κB 的表达(免疫组化染色, ×200)

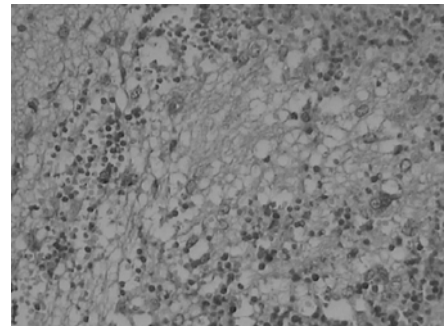
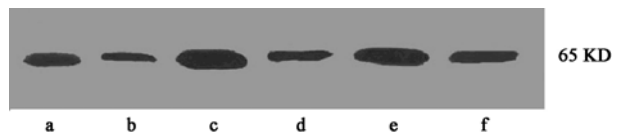
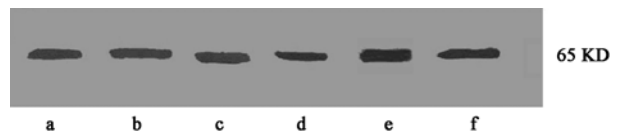


图 2 常温组脑缺血后 24 h NF-κB 的表达(免疫组化染色, ×200)



注:a 为常温脑出血 24 h 组,b 为亚低温脑出血 24 h 组,c 为常温脑出血 48 h 组,d 为亚低温脑出血 48 h 组,e 为常温脑出血 72 h 组,f 为亚低温脑出血 72 h 组

图 3 常温组与亚低温组脑缺血 24 h、48 h 和 72 h NF-κB 的表达



注:a 为常温对照组,b 为亚低温对照组,c 为常温脑出血 6 h 组,d 为亚低温脑出血 6 h 组,e 为常温脑出血 1 周组,f 为亚低温脑出血 1 周组

图 4 各常温组与各亚低温组 NF-κB 的表达

## 讨 论

NF-κB 是 1986 年由美国麻省理工学院癌症研究中心的 Baltimore 和麻省 Whitehead 生物医学研究所的 Rwiansen 应用凝胶电泳迁移率多肽实验在成熟 B 细

胞和浆细胞中发现的,由于其能与免疫球蛋白  $\kappa$  轻链内含增强子的特异性序列结合,该序列由 10 个核苷酸组成(5'-GGGACTTTC-3'),故命名为  $\kappa B$ <sup>[9]</sup>。在未受到刺激的细胞内,NF- $\kappa B$  与其抑制蛋白 IB 结合,以无活性的形式存在于细胞质中。在各种胞外病理刺激作用下 IB 磷酸化后发生蛋白质水解而从 NF- $\kappa B$  上分离,NF- $\kappa B$  活化后移行进入细胞核内,与特异性的 NF- $\kappa B$  反应元件结合,致转录增加,调控一系列基因的表达<sup>[10]</sup>。

编码炎症因子的基因是 NF- $\kappa B$  反应性基因,对这些炎症因子转录的调控是 NF- $\kappa B$  最主要的功能。活化的 NF- $\kappa B$  能促进炎症细胞因子的大量表达,从而介导炎症损伤过程<sup>[11]</sup>。活化的 NF- $\kappa B$  诱导表达的靶基因有:细胞因子、趋化因子、粘附分子、急性期反应蛋白(C-反应蛋白)、补体、酶分子、生长因子、免疫受体等<sup>[12]</sup>。这些被诱导产生的基因产物,可进一步参与炎症和免疫反应,在机体生理和病理条件下,发挥重要的功能。

NF- $\kappa B$  广泛存在于各种细胞内,诸如 T 淋巴细胞、单核/巨噬细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等。近年来的研究表明,NF- $\kappa B$  也存在于脑血管内皮细胞、神经元和胶质细胞中。当中枢神经系统缺血时,NF- $\kappa B$  可被特异性激活,这与脑缺血再灌注损伤的炎症机制密切相关<sup>[13]</sup>。Carroll 等<sup>[14]</sup> 用能阻滞 NF- $\kappa B$  活性的乙酰半胱氨酸对暂时性大脑中动脉闭塞大鼠进行治疗,发现它能阻断 NF- $\kappa B$  的活化,使梗死体积明显缩小。目前国内学者关于 NF- $\kappa B$  在脑出血后表达的研究较少,Hickenbottom 等<sup>[15]</sup> 发现,脑出血后 NF- $\kappa B$  表达增加且与细胞死亡有关,但具体机制不详。本研究发现,脑出血后 NF- $\kappa B$  活化并表达增加,呈时间依赖性变化,且与炎症反应及脑水肿过程基本一致,说明 NF- $\kappa B$  活化与炎症反应及脑水肿有关联,可能是炎症过程的上游机制。关于脑水肿,脑出血后 6 h 已有轻度脑水肿存在,脑出血 24 h 组病变侧脑含水量开始明显升高,48 h 达到高峰,在 24 ~ 72 h 间维持较高水平,这与国外报道一致<sup>[16]</sup>。

关于亚低温治疗,MacLellan 等<sup>[17]</sup> 的研究表明,亚低温可以减轻脑出血大鼠血脑屏障的破坏及炎症细胞的浸润,从而减轻脑水肿。此外亚低温治疗还可以抑制脑梗死大鼠 NF- $\kappa B$  的活化与表达<sup>[18]</sup>。然而亚低温治疗对脑出血大鼠 NF- $\kappa B$  表达的影响尚缺乏系统观察。本实验通过免疫组化和 Western blot 方法证明局部亚低温治疗可以减轻脑出血大鼠 NF- $\kappa B$  蛋白的表达,从而减轻了炎症反应和脑水肿,具有较好的应用前景,然而亚低温治疗的最佳时间窗、治疗持续时间和确切作用机制仍有待于进一步研究。

## 参 考 文 献

- [1] Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med*, 1997,336: 1066-1071.
- [2] Clemens JA, Stephenson DT, Smalstiq EB, et al. Global ischemia activates nuclear factor-kappa B in forebrain neurons in rats. *Stroke*, 1997,28:1073-1081.
- [3] Clemens JA, Stephenson DT, Yin T, et al. Drug-induced neuroprotection from global ischemia is associated with prevention of persistent but not transient activation of nuclear factor-kappa B in rats. *Stroke*, 1998,29:677-682.
- [4] Grilli M, Pizzi M, Memo M, et al. Neuroprotection by aspirin and sodium salicylate through blockade of NF-kappa B activation. *Science*, 1996,274:1383-1385.
- [5] Qin ZH, Wang Y, Nakai M, et al. Nuclear factor-kappa B contributes to excitotoxin-induced apoptosis in rat striatum. *Mol Pharmacol*, 1998,53:33-42.
- [6] 刘雪平,陈睿,王敏忠,等.局部亚低温对急性重症脑出血患者临床疗效及下丘脑-垂体-靶腺轴的影响. *中华老年医学杂志*,2005,24:93-96.
- [7] 张秀洲,李文华,刘雪平,等.局部亚低温辅助治疗对老年脑出血患者应激反应的影响. *中华物理医学与康复杂志*,2005,27: 339-341.
- [8] 王敏忠,刘雪平,付庆喜,等.大鼠缓慢注射自体血脑出血模型的改良. *中风与神经疾病杂志*,2008,25:330-332.
- [9] Singh H, Sen R, Baltimore D, et al. A nuclear factor that binds to a conserved sequence motif in transcriptional control elements of immunoglobulin genes. *Nature*, 1986,319: 154-158.
- [10] Arenzana Seisdedos F, Turpin P, Rodriguez M, et al. Nuclear localization of I $\kappa$ B promotes active transport of NF-kappa B from the nucleus to the cytoplasm. *Cell Sci*, 1997,110:369-378.
- [11] Schneider A, Martin-Villalba A, Weih F, et al. NF-kappa B is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia. *Nat Med*, 1999,5:554-559.
- [12] Sharp FR, Lu A, Tang Y, et al. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2000,20:1011-1032.
- [13] Zhang W, Potrovita I, Tarabin V, et al. Neuronal activation of NF-kappa B contributes to cell death in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*,2005,25:30-40.
- [14] Carroll JE, Howard EF, Hess DC, et al. Nuclear factor-kappa B activation during cerebral reperfusion: effect of attenuation with N-acetylcysteine treatment. *Brain Res Mol Brain Res*, 1998,56:186-191.
- [15] Hickenbottom SL, Grotta JC, Strong K, et al. Nuclear factor-kappa B and cell death after experimental intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*, 1999,30:2472-2478.
- [16] Lee KR, Colon GP, Betz L, et al. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg*, 1996,84:91-96.
- [17] MacLellan CL, Davies LM, Fingas MS, et al. The influence of hypothermia on outcome after intracerebral hemorrhage in rats. *Stroke*, 2006,37:1266-1270.
- [18] Yenari MA, Han HS. Influence of hypothermia on post-ischemic inflammation: Role of nuclear factor kappa B (NF-kappaB). *Neurochem Int*,2006,49:164-169.

(修回日期:2009-11-26)

(本文编辑:阮仕衡)