

· 中西医结合研究 ·

基于 Toll 样受体 4 相关信号通路探讨中医药治疗脑缺血再灌注损伤的研究进展



扫描二维码
查看更多

林平平¹, 梁健芬², 管颖芳¹, 王铭铭¹, 唐颖¹, 段雯雯¹

作者单位: 1.530001广西壮族自治区南宁市, 广西中医药大学 2.530023广西壮族自治区南宁市, 广西中医药大学第一附属医院老年病科、干部病区

通信作者: 梁健芬, E-mail: zhang8832440@sina.com

【摘要】 脑缺血再灌注损伤 (CIRI) 指通过血管再通手段恢复缺血脑组织血流供给后其功能未完全恢复, 反而引起脑功能障碍进一步加重的现象。Toll样受体4 (TLR4) 的主要作用是介导免疫应答和炎症反应, 与CIRI的发生发展密切相关。中医药治疗CIRI有独特优势, 其可以通过多途径、多靶点调控TLR4相关信号通路、抑制脑组织炎症反应, 已逐渐成为治疗CIRI的研究热点。本文主要综述了TLR4相关信号通路在CIRI中的作用及中医药通过调控该信号通路治疗CIRI的研究进展, 以期为中医药防治CIRI提供客观依据。

【关键词】 再灌注损伤; 脑缺血再灌注损伤; TLR4信号通路; 中医药; 综述

【中图分类号】 R 619.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.037

Research Progress of Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury Based on Toll-Like Receptor 4 Related Signaling Pathway

LIN Pingping¹, LIANG Jianfen², GUAN Yingfang¹, WANG Mingming¹, TANG Ying¹, DUAN Wenwen¹

1.Guangxi University of Traditional Medicine, Nanning 530001, China

2.Geriatrics and Cadre Ward, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Medicine, Nanning 530023, China

Corresponding author: LIANG Jianfen, E-mail: zhang8832440@sina.com

【Abstract】 Cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI) refers to the phenomenon that the function of ischemic brain tissue is not completely restored after the blood flow supply is restored by means of vascular recanalization, but the brain dysfunction is further aggravated. The main role of Toll-like receptor 4 (TLR4) is to mediate immune response and inflammatory response, which is closely related to the occurrence and development of CIRI. Traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of CIRI, it can regulate TLR4 related signaling pathway and inhibit brain tissue inflammation through multiple pathways and multiple targets, and gradually becomes a research hotspot in the treatment of CIRI. This article reviews the role of TLR4 related signaling pathways in CIRI and the research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of CIRI through regulating this signaling pathway, in order to provide an objective basis for the prevention and treatment of CIRI by traditional Chinese medicine.

【Key words】 Reperfusion injury; Cerebral ischemia-reperfusion injury; TLR4 signaling pathway; Traditional Chinese medicine; Review

缺血性脑卒中是导致中老年人残疾和死亡的重要原因之一, 具有高发病率、高致残率和高死亡率等特点, 给全球经济带来了沉重负担^[1]。目前, 临床上治疗缺血性脑卒中最有效的策略是早期再灌注治疗^[2], 但相当一部分患者再灌注治疗后出现了脑缺血再灌注损伤 (cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI), 导致脑功能障碍进一步加重, 进而严重影响其生活质量和生命安全^[3]。因此, 探索CIRI的发病机制和

治疗手段具有重要意义。Toll样受体4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路是经典先天免疫反应信号通路, 研究证实, 其通过介导炎症反应而参与CIRI的发生发展^[4]。近年中医药治疗CIRI的研究日渐增多, 有大量证据表明, 中医药治疗CIRI的机制与其调控TLR4信号通路上下游因子、减轻炎症反应有关^[5-7], 但缺少系统阐述。基于此, 本文主要综述了TLR4相关信号通路在CIRI中的作用及中医药通过调控TLR4相关信号通路治疗CIRI的研究进展, 以期为中医药防治CIRI提供客观依据。

1 TLR4信号通路

TLR4是先天免疫系统的一种重要的模式识别受体蛋

基金项目: 广西自然科学基金资助项目 (2018GXNSFAA138034); 广西中医药适宜技术开发与推广项目 (GZSY21-10)

白，其主要负责识别病原体相关分子模式配体和损伤相关分子模式配体，其与相应配体〔如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)〕结合后可激活两条不同接头分子的信号通路，一条是以髓样分化因子88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 为接头分子的MyD88依赖性信号通路，另一条是以β干扰素TIR结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adaptor inducing interferon-β, TRIF) 为接头分子的TRIF依赖性信号通路^[8]。在MyD88依赖性信号通路中，TLR4首先招募含Toll白介素1受体域衔接蛋白 (Toll interleukin-1 receptor domain contain adapter protein, TIRAP) 和MyD88，再由MyD88募集白介素1受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK)，使IRAK磷酸化并与肿瘤坏死因子受体相关因子 (tumor necrosis factor receptor-associated factor, TRAF) 6结合，然后募集转化生长因子-β-激活激酶1 (transforming growth factor-β-activated kinase 1, TAK1)，最终初始激活核因子κB (nuclear factor-kappa B, NF-κB) 及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)，从而引发下游炎症细胞因子释放。而在TRIF依赖性信号通路中，TLR4通过招募TRIF相关接头分子 (TRIF-related adaptor molecule, TRAM) 和TRIF而触发两条信号通路的转导，其中一条信号通路募集TRAF3，从而激活下游的TANK结合激酶1 (TANK-binding kinase 1, TBK1) 及IκB激酶复合物ε，随后启动干扰素调节因子3 (interferon regulatory factor 3, IRF3)，促进I型干扰素 (interferon, IFN) 表达；另外一条信号通路募集TRAF6和TAK1，随后导致NF-κB信号通路、MAPK信号通路被激活，炎症细胞因子被释放^[9]。TLR4信号通路见图1。

2 TLR4相关信号通路在CIRI中的作用

2.1 TLR4/NF-κB及其相关信号通路在CIRI中的作用

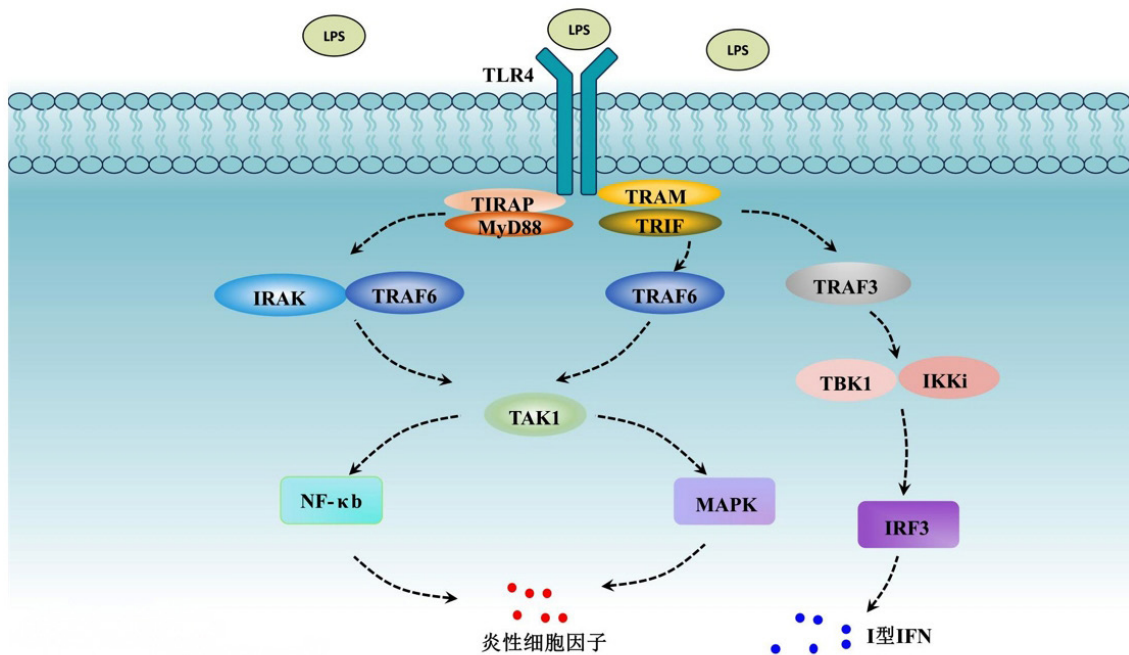
TLR4/NF-κB信号通路是CIRI炎症反应的主要效应通路，且需要MyD88依赖性信号通路和TRIF依赖性信号通路共同参与。CHEN等^[10]研究发现，CIRI模型大鼠脑组织中MyD88、TRAF6、TAK1、Bcl-2相关X蛋白 (Bcl-2-associated X protein, Bax)、半胱天冬酶 (cysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase)-3、TNF-α、IL-6、IL-1β水平明显升高，B淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 水平降低，提示TLR4/MyD88/NF-κB信号通路可能通过介导脑组织炎症反应和细胞凋亡而参与CIRI的发病。

2.2 TLR4/NLRP3信号通路在CIRI中的作用

NLRP3炎症小体是一种先天免疫系统的蛋白复合体，CIRI发生时机体释放各种损伤因子，进而通过TLR4/NF-κB信号通路激活NLRP3炎症小体，引起神经炎症反应和脑损伤。动物实验发现，CIRI模型大鼠脑内TNF-α、IL-6、IL-1β、NLRP3、TLR-4水平明显升高，该结果在细胞实验中也得到了证实，即经氧糖剥夺/再处理的SH-SY5Y细胞中IL-1、IL-1β、TNF-α水平升高，推测TLR4/NLRP3信号通路介导的炎症反应与CIRI密切相关^[11]。

2.3 TLR4/IRF3信号通路在CIRI中的作用

TLR4/IRF3是一条经典的炎症信号通路，其在CIRI发病中发挥着重要作用。GUAN等^[12]通过体内实验、体外实验、机制研究证实，人参皂苷Rg1可以通过抑制小胶质细胞中TLR4/IRF3信号通路的激活而减轻炎症反应，进而有效缓解神经元损伤。



注：LPS=脂多糖，TLR4=Toll样受体4，TIRAP=Toll白介素1受体域衔接蛋白，TRAM=β干扰素TIR结构域衔接蛋白 (TRIF) 相关接头分子，MyD88=髓样分化因子88，IRAK=白介素1受体相关激酶，TRAF=肿瘤坏死因子受体相关因子，TAK1=转化生长因子-β-激活激酶1，TBK1=TANK结合激酶1，IKKε=IκB激酶复合物ε，NF-κB=核因子κB，MAPK=丝裂原活化蛋白激酶，IRF3=干扰素调节因子3，IFN=干扰素。

图1 TLR4信号通路

Figure 1 TLR4 signaling pathway

综上, TLR4相关信号通路介导的炎症级联反应在CIRI的病理过程中扮演着重要角色。

3 中医药通过调控TLR4相关信号通路治疗CIRI

CIRI属于中医学“中风”范畴^[13], 其病机总属阴阳失调、气血逆乱、上犯于脑, 病性多属本虚标实, 上盛下虚。临床治疗CIRI急性期以祛邪为主, 多用醒神开窍、活血通络等法; 恢复期以扶正祛邪为主, 多用益气活血、育阴熄风等法^[14]。中医药治疗CIRI具有独特优势, 大量研究证实, 中医药可通过调控TLR4相关信号通路治疗CIRI^[15-17]。

3.1 中药有效成分

3.1.1 黄酮类化合物

金合欢素是一种广泛存在于金合欢树、飞机草、大蓟、菊花等植物中的天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗氧化、免疫调节、保护神经系统等多重生物学活性^[18]。林兰明等^[19]研究发现, 金合欢素可以降低CIRI模型大鼠脑组织中TLR4、磷酸化NF- κ B/NF- κ B、NLRP3、TNF- α 、IL-6、IL-1 β 及Bax蛋白水平, 提高Bcl-2蛋白水平, 推测金合欢素可能通过抑制TLR4/NLRP3信号通路而保护CIRI模型大鼠神经功能。淫羊藿苷是一种提取自淫羊藿的活性成分, 现代药理学研究表明, 淫羊藿苷具有抗炎、抗血栓形成作用, 其在神经系统疾病、心血管系统疾病中均具有治疗效果^[20]。唐冰雪等^[21]采用线栓法制备大鼠中动脉缺血再灌注模型大鼠, 结果显示, 与模型组相比, 淫羊藿苷治疗组大鼠脑组织炎症指标(IL-1 α 、TNF- α)、NF- κ B p65及TLR4表达水平降低, 推测淫羊藿苷可能通过调控TLR4/NF- κ B信号通路而减轻脑组织炎症反应, 进而发挥脑保护作用。

3.1.2 萜类化合物

马雪飞等^[22]研究发现, 人参皂苷Rg1腹腔注射能有效降低CIRI模型大鼠运动神经功能缺损评分及血浆炎症因子(IL-6、IL-1 β 和TNF- α)水平, 下调大鼠脑组织中TLR4 mRNA及蛋白表达, 抑制NF- κ B、MyD88蛋白表达, 推测人参皂苷Rg1具有良好的神经保护作用, 其可能通过调控TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路而减轻脑组织炎症反应, 从而发挥抗CIRI作用。李晓蕾等^[23]研究发现, 藏红花素组大鼠神经元凋亡指数、炎症因子(TNF- α 、IL-6和IL-1 β)水平及TLR4、磷酸化NF- κ B p65/NF- κ B p65、磷酸化I κ B α /I κ B α 蛋白表达水平低于模型组, 提示藏红花素可能通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路减轻脑组织炎症反应。周玉嘉等^[24]研究发现, 三七总皂苷能通过调控TLR4/NF- κ B信号通路而促使M2型小胶质细胞转化为M1型小胶质细胞, 从而减轻脑组织炎症反应, 维持大脑免疫稳态。

综上, 金合欢素、淫羊藿苷、人参皂苷、藏红花素及三七总皂苷可以通过调节TLR4相关信号通路而发挥抗炎作用, 从而有效拮抗CIRI的病理过程。

3.2 中药复方制剂

化浊解毒活血通络方是田军彪教授创立的经验方, 紧扣缺血性脑卒中“浊凝闭阻清窍, 瘀毒损伤脑络”的病理特点^[25]。霍瑞卿等^[26]研究证实, 化浊解毒活血通络方治疗CIRI的机制可能是通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路, 减少炎

症因子IL-1 β 、TNF- α 的释放, 从而减轻脑组织炎症反应。脉络舒通丸主要由黄芪、金银花、黄柏等中药组成, 具有清热解毒、化痰通络、祛湿消肿等功效, 主要用于治疗血栓性浅静脉炎。近年研究发现, 脉络舒通丸可有效改善大鼠中动脉阻塞模型小鼠神经功能, 缩小脑梗死体积, 分析机制可能与其通过抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路而减轻神经炎症反应有关^[27]。脑络欣通是王乐旬教授创立的经验方, 具有益气活血通络功效, 可用于治疗缺血性脑卒中^[28]。王丽娜等^[29]研究发现, 脑络欣通可减轻大鼠CIRI症状, 其机制是抑制TLR4/IRF3信号通路, 降低脑组织TLR4、TRAF6、TNF- α 表达水平, 减轻炎症反应, 从而起到神经保护作用。舒脑欣滴丸由川芎、当归两味药组成, 具有理气活血、化瘀止痛功效。近年研究发现, 舒脑欣滴丸可有效下调CIRI模型大鼠结肠中TNF- α 、IL-10、IL-6 mRNA表达及结肠中TLR4、磷酸化NF- κ B p65、磷酸化I κ B α 蛋白表达, 推测舒脑欣滴丸可通过调控TLR4/NF- κ B信号通路而减轻肠道炎症反应, 进而改善大鼠神经功能^[30]。通心络具有活血通络、搜风解痉功效, 其常用于治疗血瘀络阻型脑卒中。李佳佳等^[31]研究发现, 通心络对改善CIRI模型大鼠神经功能具有积极作用, 其机制可能与抑制TLR4/NF- κ B信号通路有关。壮药双路通脑方主要由黄花倒水莲、扶芳藤、法半夏、茯苓、桂枝尖等组成。研究发现, 壮药双路通脑方可通过减轻神经炎症反应和氧化应激而保护CIRI模型大鼠的神经功能, 其机制可能与调控TLR4/NF- κ B信号通路、核因子E2相关因子2/血红素加氧酶1信号通路有关^[32]。

综上, 化浊解毒活血通络方、脉络舒通丸、脑络欣通、舒脑欣滴丸、通心络及壮药双路通脑方等中药复方制剂可通过抑制TLR4相关信号通路而减轻神经炎症反应, 保护脑组织功能, 进而起到治疗CIRI的作用。中药复方制剂通过调控TLR4相关信号通路治疗CIRI的研究见表1。

3.3 针灸

针灸治疗CIRI历史悠久, 疗效确切, 早在《黄帝内经·灵枢·刺节真邪》中就有记载: “大风在身, 血脉偏虚, 虚者不足, 实者有余……泻其有余, 补其不足, 阴阳平复, 用针若此, 疾于解惑。”现代研究进一步揭示了针灸治疗CIRI的具体机制。孔营楠等^[33]研究发现, 电针小鼠足三里穴、百会穴、太阳穴可以抑制TLR4信号通路, 减少IL-1 β 、TNF- α 的释放, 从而保护小鼠神经元。另有研究表明, 电针MIRI模型大鼠百会穴、人中穴可改善其神经功能, 减轻神经元损伤, 分析机制可能与其抑制TLR4/NF- κ B信号通路、减轻炎症反应有关^[34]。庄丽华等^[35]通过动物实验证实, 电针可以通过调控TLR4信号通路抑制小胶质细胞活化, 从而减轻炎症反应, 进而发挥保护CIRI模型小鼠脑神经功能的作用。巩平等^[36]研究发现, 电针CIRI模型大鼠百会穴、四神聪穴、足三里穴、太冲穴可抑制TLR4/NF- κ B信号通路, 修复其受损的血脑屏障, 减轻大鼠脑损伤。

综上, 针灸在治疗CIRI方面具有廉、简、便、效的独特优势, 且随着研究深入, 针灸通过调控TLR4相关信号通路保护神经功能在CIRI治疗中具有巨大潜力。

表1 中药复方制剂通过调控TLR4相关信号通路治疗CIRI的研究

第一作者	中药复方制剂	药物组分	实验动物	作用机制
霍瑞卿 ^[25]	化浊解毒活血通络方	黄连、茯苓、泽泻、丹参、赤芍、当归、石菖蒲、郁金、川芎、地龙、甘草	SPF级雄性SD大鼠	抑制TLR4/NF- κ B信号通路
杨永芳 ^[26]	脉络舒通丸	黄芪、金银花、黄柏、苍术、薏苡仁、玄参、当归、白芍、甘草、水蛭、蜈蚣、全蝎	SPF级雄性ICR小鼠	抑制TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路
王丽娜 ^[27]	脑络欣通	黄芪、红花、三七、川芎、蜈蚣等	雄性SD大鼠	抑制TLR4/IRF3信号通路
肖杰 ^[28]	舒脑欣滴丸	川芎、当归	SPF级雄性SD大鼠	抑制TLR4/NF- κ B信号通路
李佳佳 ^[29]	通心络	人参、水蛭、全蝎、土元、蜈蚣、蝉蜕、赤芍、冰片、檀香、降香、乳香、酸枣仁	雄性SD大鼠	抑制TLR4/NF- κ B信号通路
翟阳 ^[30]	壮药双路通脑方	扶芳藤、桂枝尖、苍术、法半夏、茯苓、南山楂、田七、陈皮、黄花倒水莲、肉苁蓉、火麻仁、生姜、(炙)甘草	SPF级雄性SD大鼠	抑制TLR4/NF- κ B信号通路、激活Nrf2/HO-1信号通路

注: TLR4=Toll样受体4, NF- κ B=核因子 κ B, IRF3=干扰素调节因子3, Nrf2=核因子E2相关因子2, HO-1=血红素加氧酶1。

4 小结与展望

综上所述, 中医药能通过调控TLR4相关信号通路抑制炎症反应, 减轻脑组织损伤, 进而有效减缓CIRI进程。但目前中医药通过调控TLR4相关信号通路治疗CIRI的相关研究仍存在一些不足: 首先, CIRI模型制备方法多以西医理论为基础, 缺乏体现中医病证结合思维的动物模型; 其次, TLR4信号通路与多个信号通路交叉串扰; 再者, 相关研究主要为基础研究, 尚缺乏临床试验。因此, 未来仍需要开展更多大样本量、多中心、科学规范的临床研究, 并提高基础实验的临床转化率, 以为中医药治疗CIRI提供更多循证医学证据。

作者贡献: 林平平进行文章的构思与设计, 撰写、修订论文; 梁健芬进行文章的可行性分析, 负责文章的质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 管颖芳、王铭铭进行文献/资料收集; 唐颖、段雯雯进行文献/资料整理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] FAN J H, LI X G, YU X Y, et al. Global burden, risk factor analysis, and prediction study of ischemic stroke, 1990–2030 [J]. *Neurology*, 2023, 101 (2): e137–150. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207387.
- [2] MEAD G E, SPOSATO L A, SAMPAIO SILVA G, et al. A systematic review and synthesis of global stroke guidelines on behalf of the World Stroke Organization [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18 (5): 499–531. DOI: 10.1177/17474930231156753.
- [3] 胡伟东, 胡耀祖, 黄小平. 中药有效成分对脑缺血再灌注损伤保护作用的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2010, 18 (1): 92–95.
- [4] ZHAO Z J, LI Y S, CHI F, et al. Sevoflurane postconditioning ameliorates cerebral ischemia–reperfusion injury in rats via TLR4/MyD88/TRAF6 signaling pathway [J]. *Aging*, 2022, 14 (24): 10153–10170. DOI: 10.18632/aging.204461.
- [5] LIU Y, ZHU X Y, TONG X X, et al. Syringin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury via inhibiting neuroinflammation and TLR4 signaling [J]. *Perfusion*, 2022, 37 (6): 562–569. DOI: 10.1177/02676591211007025.
- [6] YAN C L, AN F Y, WANG J Y, et al. Zhongfeng capsules protects against cerebral ischemia–reperfusion injury via mediating the phosphoinositide 3–kinase/Akt and Toll–like receptor 4/nuclear factor kappa B signaling pathways by regulating neuronal apoptosis and inflammation [J]. *Apoptosis*, 2022, 27 (7/8): 561–576. DOI: 10.1007/s10495–022–01739–8.
- [7] CHEN H D, JIANG M Z, ZHAO Y Y, et al. Effects of breviscapine on cerebral ischemia–reperfusion injury and intestinal flora imbalance by regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115691. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115691.
- [8] WU L R, LIU L, XIONG X Y, et al. Vinpocetine alleviate cerebral ischemia/reperfusion injury by down–regulating TLR4/MyD88/NF- κ B signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (46): 80315–80324. DOI: 10.18632/oncotarget.20699.
- [9] KAWAI T, AKIRA S. Toll–like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity [J]. *Immunity*, 2011, 34 (5): 637–650. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.05.006.
- [10] CHEN X W, YAO Z J, PENG X, et al. Eupafolin alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats via blocking the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22 (6): 5135–5144. DOI: 10.3892/mmr.2020.11637.
- [11] HE J G, WU H T, ZHOU Y Y, et al. Tomentosin inhibit cerebral ischemia/reperfusion induced inflammatory response via TLR4/NLRP3 signalling pathway–in vivo and in vitro studies [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 131: 110697. DOI: 10.1016/j.biopha.2020.110697.
- [12] GUAN Y, CAO Y L, LIU J W, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates cerebral ischemia–reperfusion injury through inhibiting the inflammatory activation of microglia [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 426 (1): 113552. DOI: 10.1016/j.yexcr.2023.113552.
- [13] 付雪琴, 王漫漫, 兰瑞, 等. 小续命汤对急性脑缺血再灌注损伤星形胶质细胞活化的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48 (21): 5830–5837. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230706.401.
- [14] 张广宇, 孙凤霞, 许凤全. 中医内科学 [M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2020: 493.
- [15] 伊德热斯·莫拉, 谭梅娥, 胡旭, 等. 基于网络药理学和实验验证探究香青兰调节TLR4/MyD88通路抗脑缺血再灌注损伤作用机制 [J]. *中药药理与临床*, 2023, 39 (7): 52–59. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20230724.001.
- [16] YAN M L, LI Z M, DAI S J, et al. The potential effect of salvianolic acid B against rat ischemic brain injury in combination with mesenchymal stem cells [J]. *J Chem Neuroanat*, 2023, 133: 102338. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2023.102338.

- [17] ZHANG X H, MA L, LIU M F, et al. "Lifting Yang to Dredging Du Meridian Manipulation" acupuncture alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by mediating the NF- κ B pathway [J]. *Brain Res*, 2023, 1816: 148477. DOI: 10.1016/j.brainres.2023.148477.
- [18] 张佩琛, 王涛. 金合欢素纳米混悬剂的制备及其体内药动学研究 [J]. *中成药*, 2022, 44 (11): 3415-3421. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.11.002.
- [19] 林兰明, 宋征宇, 胡瑾. 金合欢素调节TLR4/NLRP3信号通路对脑缺血再灌注损伤模型大鼠的保护作用 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48 (22): 6107-6114. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20230719.401.
- [20] 杨涛, 贾兆晋, 宋冀东, 等. 淫羊藿苷剂量对静脉血栓模型大鼠凝血功能、炎症因子及纤溶指标的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38 (17): 2145-2150. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.17.006.
- [21] 唐冰雪, 张源文, 吴雅晨, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注大鼠的神经保护及小胶质细胞TLR4/NF- κ B通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (22): 47-52. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20201865.
- [22] 马雪飞, 冯冬军, 于文霞, 等. 基于TLR4介导的信号通路探讨人参皂苷Rg1抗脑缺血再灌注损伤的作用 [J]. *中国现代医药杂志*, 2022, 24 (3): 1-6.
- [23] 李晓蕾, 朱海生, 麻瑞娟, 等. 基于TLR4/NF- κ B通路探讨藏红花素对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用 [J]. *康复学报*, 2022, 32 (6): 518-526. DOI: 10.3724/SP.J.1329.2022.06007.
- [24] 周玉嘉, 张允岭, 周晶, 等. 三七总皂苷对脑缺血再灌注大鼠TLR4/NF- κ B信号通路及炎性细胞因子的影响 [J]. *中国中医急症*, 2021, 30 (8): 1340-1344. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2021.08.007.
- [25] 田军彪, 高晶晶, 牟萍, 等. 化浊解毒活血通络方对大鼠脑缺血再灌注损伤后Caspase-3表达的影响 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31 (6): 2305-2308.
- [26] 霍瑞卿, 田军彪, 赵敏茵, 等. 化浊解毒活血通络方对脑缺血再灌注损伤大鼠LPS及TLR4/NF- κ B信号通路的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38 (11): 1317-1323, 1332. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2022.11.007.
- [27] 杨永芳, 王恺悦, 张玉娟, 等. 基于TLR4/NF- κ B/NLRP3信号通路探讨脉络舒通丸保护小鼠脑缺血再灌注损伤的作用机制 [J]. *中药药理与临床*, 2023, 39 (8): 36-40. DOI: 10.13412/j.cnki.zyyl.20230522.002.
- [28] 何玲, 王键. 新安医家验方络脉欣通改善缺血性中风作用机制研究的思路与方法 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32 (5): 1921-1925.
- [29] 王丽娜, 曹健, 朱国旗, 等. 脑络欣通降低局灶性脑缺血再灌注大鼠额顶叶皮质TLR4及TRAF6和TNF- α 蛋白的表达 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2018, 34 (8): 702-707. DOI: 10.13423/j.cnki.cjcmi.008633.
- [30] 肖杰, 杨立基, 赵琳娜, 等. 舒络欣滴丸对脑缺血再灌注大鼠肠道炎症微环境及TLR4/NF- κ B信号通路的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43 (1): 83-89. DOI: 10.7661/j.cjim.20220707.056.
- [31] 李佳佳, 朱云波, 康玲玲, 等. 通心络对脑缺血再灌注大鼠TLR4和NF- κ B表达的影响 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36 (6): 672-676. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2020.06.007.
- [32] 翟阳, 莫雪妮, 滕红丽, 等. 壮药双路通脑方对脑缺血再灌注损伤大鼠神经元凋亡的影响 [J]. *中成药*, 2023. [Epub ahead of print].
- [33] 孔营楠, 詹松华, 龚志刚, 等. 从TLR4信号通路探讨电针减轻小鼠脑缺血再灌注损伤的炎症反应机制 [J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2020, 18 (6): 568-571, 581. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2020.06.008.
- [34] 罗敷, 舒象忠, 刘丹妮, 等. 电针对脑缺血再灌注损伤大鼠Toll样受体4/核因子 κ B信号通路的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2024, 28 (14): 2186-2190.
- [35] 庄丽华, 孔营楠, 杨烁慧, 等. 电针调节小胶质细胞TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路改善小鼠脑缺血再灌注损伤炎症反应的实验研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31 (1): 1-9. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.01.001.
- [36] 巩平, 刘蔚, 王玉静, 等. 基于TLR4/NF- κ B通路探讨电针对脑缺血再灌注损伤大鼠血脑屏障的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2023, 34 (5): 1277-1280.

(收稿日期: 2023-10-30; 修回日期: 2024-01-11)

(本文编辑: 谢武英)