

Toll样受体在脑卒中疾病中的研究进展

张宏阁^{1,2}, 张 维^{1,3*}, 梁欣怡^{1,2}, 李 豆^{1,2}, 杨梓钰^{1,2}, 姚佳乐^{1,2}

¹延安大学咸阳医院神经内科, 陕西 咸阳

²延安大学医学院, 陕西 延安

³眉山心脑血管病医院神经内科, 四川 眉山

收稿日期: 2024年6月9日; 录用日期: 2024年7月2日; 发布日期: 2024年7月10日

摘 要

脑卒中是危害人类健康的首要杀手, 它具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率、高经济负担5大特点, 为患者及家庭带来严重负担。脑缺血后的炎症反应是加重神经功能损伤的病理机制之一。Toll样受体在炎症反应中发挥重要作用, 近年来已成为人们关注和研究的焦点之一。文章就Toll样受体在脑卒中导致的缺血损伤过程中的炎症反应研究做一综述, 旨在为Toll受体在脑缺血损伤病理机制中作用的进一步研究和治疗药物靶点的确定提供参考。

关键词

脑卒中, Toll样受体, 病理机制, 综述

Research Progress of Toll-Like Receptors in Stroke Disease

Hongge Zhang^{1,2}, Wei Zhang^{1,3*}, Xinyi Liang^{1,2}, Dou Li^{1,2}, Ziyu Yang^{1,2}, Jiale Yao^{1,2}

¹Department of Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Xianyang Shaanxi

²School of Medicine, Yan'an University, Yan'an Shaanxi

³Department of Neurology, Meishan Cardio-Cerebrovascular Hospital, Meishan Sichuan

Received: Jun. 9th, 2024; accepted: Jul. 2nd, 2024; published: Jul. 10th, 2024

Abstract

Stroke is the main killer of human health. It has five characteristics: high morbidity, high mortality, high disability rate, high recurrence rate and high economic burden, which brings serious burden

*通讯作者。

文章引用: 张宏阁, 张维, 梁欣怡, 李豆, 杨梓钰, 姚佳乐. Toll 样受体在脑卒中疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 279-285. DOI: 10.12677/acm.2024.1472011

to patients and families. The inflammatory response after cerebral ischemia is one of the pathological mechanisms that aggravate nerve function injury. Toll-like receptors play an important role in inflammatory response and have become one of the focuses of attention and research in recent years. This article reviews the study on the inflammatory response of Toll-like receptors in ischemic injury caused by stroke, aiming to provide reference for further study on the role of Toll-like receptors in the pathological mechanism of ischemic injury and identification of therapeutic drug targets.

Keywords

Stroke, Toll-Like Receptors, Pathomechanism, Review

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

“脑卒中”又称“中风”，包括出血性脑卒中和缺血性脑卒中，是一种脑血管疾病，它的病因是脑部血管突然破裂或阻塞导致血液不能流入大脑，进而引起脑组织的损伤[1]。作为常见的脑血管疾病，脑卒中在我国的发病率持续上升，每年的新发病例约占全球的四分之一。尤其是缺血性脑卒中，在我国 40 岁及以上的人群中发病率约占所有卒中类型的 86.8% [2]。研究发现，在脑卒中发生后的一系列病理生理过程中，神经炎症是导致神经损伤的重要因素之一[3]。之前的研究表明，病原相关分子模式激活多种模式识别受体，其中 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLRs)在脑卒中后被激活，启动炎症级联反应，通过识别外源性病原体相关分子模式和内源细胞损伤相关分子模式来激活一系列先天免疫反应[4]。在脑卒中的发生、发展过程的各个时期，TLRs 信号发挥着重要作用，它可以触发炎症反应，阻止进一步的炎症进程，从而发挥干预作用。研究表明，抑制 TLRs 可以在一定程度上减少血管炎症和动脉粥样硬化斑块的形成进而减慢疾病的进展[5]。因此，明确 TLRs 在脑卒中过程中的发生发展机制，寻找药物治疗靶点在该领域有着重要价值，可为脑卒中的诊断、治疗及促进预后提供思路。

2. Toll 样受体简介

TLRs 的发现源于对果蝇 Toll 基因的鉴定，该基因在果蝇免疫系统中起着至关重要的作用[6]。1998 年，第一批拥有 Toll 基因的哺乳动物同源物被鉴定出来，这些受体被命名为“Toll 样受体”[7]。这些受体从受损细胞中识别保守的 PAMPs 或内部分子，并激活先天免疫反应。迄今为止，在哺乳动物物种中共鉴定出 13 种 TLRs，人类细胞中已经发现了 10 种 TLRs (TLR1~TLR10)，其中 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR10 表达在细胞表面，并都有胞外的结构域，而 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 表达在胞内，它们位于内质网、内体和溶酶体中[8]-[10]。Toll 样受体是一种能够参与天然免疫的 I 型跨膜模式识别受体，主要由胞外区、跨膜区和胞内区三个功能区构成。它通过识别 PAMPs 在固有免疫和适应性免疫中发挥关键作用[11]。TLRs 介导的信号通路主要有两条，即 MyD88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖性通路和 TRIF 依赖性通路，启动免疫反应最常见的信号通路是 MyD88 依赖性通路[12]。TLRs 经 MyD88 信号传导途径激活后，介导 IL-1 受体相关激酶磷酸化，识别肿瘤坏死因子受体相关因子 6，激活 NF- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路，增加促炎基因的转录及表达，导致肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白

细胞介素 1β (IL- 1β) 和白细胞介素 6 (IL-6) 等炎性因子释放, 加重炎症反应[13]。而 TRIF 对 NF- κ B 的激活并不依赖于 MyD88, TRIF 依赖性通路的激活导致受体相互作用蛋白 RIP1 和 TRAF6 向受体募集, 泛素受体蛋白 TAB2 识别被多泛素链修饰后的 RIP1 促进 INF 诱导基因的表达[14]。

3. TLRs 与脑卒中

脑卒中被认为是现代危害人类生命健康的常见疾病之一, 而神经炎症在脑卒中损伤的病理过程中发挥重要作用。脑卒中引起的神经功能受损是一个复杂的动态过程, 包括一系列炎性信号通路的激活及炎性细胞因子的参与。TLRs 是神经炎症反应的重要受体之一, 可在缺血或出血性脑损伤过程中引起级联反应[15]。研究表明, TLRs 在脑缺血再灌注损伤的病理过程中起重要作用, TLR2 和 TLR4 介导的 NF- κ B 信号通路激活参与急性缺血性脑卒中后继发性脑损伤[16]。TLR3 介导的 TRIF (Toll/IL-1 receptor domain containing adaptor inducing IFN- β) 信号通路通过募集 TRIF 蛋白, 激活关键转录因子 IRF3 参与脑缺血后炎症抑制的过程, 显著减轻缺血性脑损伤[17]。TLR7/8 受体的激活与细胞毒性 T 细胞反应、免疫抑制细胞以及参与炎症的基因如促炎细胞因子(TNF- α , IL6)和 I 型干扰素(IFN)的上调有关[18]。TLR9 定位于胞浆的内体膜上, 它可以被来自病原体的非甲基化 CpG DNA 激活, 也能被组织损伤后产生的 DNA 片段激活, 例如在线粒体受损后释放的线粒体 DNA 可以作为 TLR9 的配体激活 TLR9, 在缺血性损伤等非感染性炎症的病理生理过程中发挥重要作用[19]。Toll 受体家族成员众多, 而近年来研究者们对 Toll 受体与脑卒中的相关性研究多集中在 Toll2/4 以及 Toll3 上, 因此本文重点论述以上 3 种受体与脑卒中的研究进展。

3.1. Toll2 与脑卒中

TLR2 在神经胶质细胞、神经元和内皮细胞中均有广泛的表达, 通过识别和结合广泛的微生物成分如脂肽、脂膜酸等, 激活先天免疫系统, 参与机体炎症反应和免疫应答[20]。脑组织缺血或出血缺氧后, TLR2 与炎症通路受体相结合, 介导炎症通路加速促炎因子释放, 使脑损伤加重[21]。TLR2-MyD88 信号通路可激活丝裂原活化蛋白激酶, 诱导基质金属蛋白酶-9 表达上调, 损伤脑血管屏障[13]。Jaber 等人的病例对照研究表明: 相比于对照组而言, Toll 样受体 2 在急性缺血性脑卒中患者组体内有更高的表达水平, 而 Toll 样受体 2 过表达可增加急性缺血性脑卒中的严重程度[22]。P Josić Dominović 等人对 TLR2 缺陷小鼠和表达 TLR2 的野生型小鼠进行大脑中动脉闭塞以实现缺血性损伤, 随后进行磁共振成像, 利用 Z-DEVD-氨基荧光素检测中风后 28 天小鼠脑细胞凋亡的范围, 发现 TLR2 缺陷小鼠的中风后细胞凋亡低于表达 TLR2 的野生型小鼠, 这提示了 TLR2 过表达在缺血性卒中中的负作用[23]。

3.2. Toll3 与脑卒中

TLR3 在体内识别配体后寡聚化, 招募含有 Toll-interleukin-1 结构域的接头分子 1 (TICAM-1), 触发 NF- κ B、 β -连环蛋白、IRF3、AP-1 的产生, 从而导致干扰素的分泌以及招募适应性免疫反应发生。它还可能涉及决定细胞周期, 调节发育阶段的间充质干细胞[24]。Jeong 等人利用雄性 Wistar 大鼠构建了大脑中动脉单丝闭塞致暂时性局灶性脑缺血的模型, 测量梗死体积及小胶质细胞中 Toll 样受体 3mRNA 表达水平, 结果发现 TLR3 的激活减少了实验组小鼠的梗死体积, 这表明小胶质细胞中的 TLR3 信号可能有助于脑缺血损伤的神经保护[25]。李等人采用实时荧光定量 PCR 法检测缺血性脑卒中患者及健康志愿者体内单个核细胞 TLR3 发现: 缺血性脑卒中患者体内 TLR3 水平明显升高, TLR3 mRNA 的表达水平同 NISS 评分及脑梗死的体积呈正相关, 且同其下游的 IRF-3 和 IFN-g mRNA 水平的关系也呈现正相关, 这提示了缺血性脑卒中患者体内的 TLR3 可能通过调节 IRF 和 IFN-g 进而参与神经功能损害的过程[26]。后来, 胡等人利用动物实验在小鼠脑组织中发现枯楼桂枝汤可能通过促进 TLR3 信号通路的激活来抑制促

炎因子的分泌, 同时也可促进抗炎因子的合成, 进而维持炎症稳态, 此过程有效缓解了脑卒中后的过度炎症反应以及减轻运动神经元损伤, 最终改善卒中后痉挛持续状态[27]。因此, Toll 样受体 3 在缺血性脑卒中的作用可能是双向的, 既促进了炎症反应的发生, 又通过调节相关信号通路保护神经功能, 但还需更进一步的研究来证实。

3.3. TLR4 与脑卒中

Toll 样受体 4 是一种 I 型跨膜糖蛋白受体, 它在机体炎症反应过程中同样发挥重要作用, TLR4 可通过髓样分化因子 88 依赖的信号通路启动一系列促炎基因、细胞表面分子和趋化因子的表达[28]。在急性缺血性脑卒中的炎症反应过程中, 抑制 TLR4/NF- κ B 信号的激活可降低炎症因子的表达, 进而增强抗氧化活性, 减轻脑组织炎症和氧化应激损伤, 改善急性脑卒中患者神经功能[29]。Violeta 等人使用髓细胞中不表达 TLR4 的小鼠及其相应的对照组构建脑中动脉闭塞致局灶性脑缺血模型, 发现中性粒细胞 TLR4 缺失小鼠的梗死体积比对照组小鼠小。这表明 TLR4 在生理条件下特异性参与中性粒细胞动力学和脑卒中引起的组织损伤, TLR4 可能是神经保护策略的潜在靶点[30]。Donya 等人利用大鼠脑中动脉闭塞模型再灌注后静脉注射人羊膜间充质干细胞(hAMSC-CM), 结果显示海马区 TLR4/NF- κ B 水平显著降低。而且海马 CA1 区组织损伤和神经元损伤细胞增加时, 经 hAMSC-CM 处理后该结局可逆转。他们的研究表明 hAMSC-CM 可以通过降低 TLR4/NF- κ B 信号通路的活性来减轻缺血性卒中后的脑组织损伤[31]。

4. Toll 受体调节剂

Toll 受体在脑缺血再灌注损伤的病理过程中发挥重要作用, 不少学者认为 Toll 受体相关的调节剂可抑制脑卒中过程中该受体介导的炎症细胞因子、趋化因子通路, 减少脑缺血再灌注损伤, 改善神经功能[32]。Zhou 等人发现 tFNA (四面体骨架核酸) 可以抑制由氧-葡萄糖剥夺/复氧(OGD/R)触发的钙过载和 ROS 再生, 还可下调 TLRs/NF- κ B 信号通路, 从而对星形胶质细胞凋亡提供保护作用, 促进星形胶质细胞从促炎 M1 表型向神经保护 M2 表型的极化, 进而减轻了脑梗死体积, 促进中枢神经功能的恢复, 这可能是 tFNA 保护脑卒中星形胶质细胞的潜在机制[33]。ApToll 是一种 TLR4 拮抗剂, 在卒中临床前模型中具有神经保护作用。2023 国际卒中大会(ISC2023)上, Hernández 与其搭档提出 ApToll 的抗炎作用与高水平的脑保护有关, 在临床前研究中可将梗塞体积减少高达 65% [34]。Saeedeh 等人的研究表明骨化三醇可在脑缺血 24 小时后调节 TLR4/NF- κ B 信号通路, 减少 TLR4/NF- κ B 激活的级联反应, 在减少和改善缺血性中风患者的症状方面发挥有益作用[35]。Wang 的团队利用大鼠构建脑卒中中性肾血管性高血压(RHRSP)模型, 通过颅内注射 TLR2 和 TLR4 拮抗剂, 发现 TLR4 和 TLR2 拮抗剂经过 PI3K/Akt/GSK3 β 通路实现对 RHRSP 的保护作用。此外他们还进行了体外实验, 发现 TLR4 和 TLR2 拮抗剂可增加细胞活力, 抑制细胞凋亡, 并降低 p-Akt 和 p-GSK3 β 表达, 而 PI3K 抑制剂导致 TLR4 和 TLR2 拮抗剂的抗凋亡和抗炎作用降低[36]。TLRs 靶向治疗较多的临床应用主要是在肿瘤和感染性疾病领域[37] [38], 但越来越多的研究证据表明, TLRs 在脑卒中过程中发挥重要作用, 选择性靶向 TLRs 治疗很可能成为一个有前景的脑卒中治疗方案。

5. 总结与展望

自从 90 年代研究人员发现 TLRs 以来, 人们对其家族成员、分子结构、信号通路及其在疾病的发生发展过程中的重要作用机制进行了深入研究。TLRs 家族成员可以激活免疫信号通路促进机体免疫, 但也介导了炎症信号通路导致机体损伤。从目前的研究来看, 脑卒中疾病多与 TLR2、TLR3、TLR4 密切相关。TLR2 和 TLR4 主要通过 MyD88 通路进行信号转导, MyD88 的激活诱导 IRAKs 磷酸化募集 TAK1。TAK1

激活下游途径进一步诱导促炎因子的表达。TLR3 主要通过 TRIF 依赖的方式激活 NF- κ B, 进而促进一系列炎症反应的发生。TLRs 与脑卒中的关系研究目前多集中在 TLR2、TLR3 和 TLR4 且多是动物实验研究, 另外由于 TLRs 家族成员分型较多, 仍有一些 TLRs 的信号通路及在生理病理过程中的功能作用未被揭示, 因此明确 TLRs 在脑卒中疾病中的生理病理反应过程的作用机制, 有利于为脑卒中疾病的治疗提供新药研究的靶点和思路。未来的研究也应聚焦于这些 TLRs 在体内的信号通路及 TLRs 家族成员之间的相互作用, 利用调节剂之类的药物调控其发生发展过程, 减轻神经系统损伤, 促进人类的身心健康。

参考文献

- [1] 梅斯医学. 盘点 2016 脑卒中重要指南共识回顾[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17(1): 1-2.
- [2] 刘丽萍, 周宏宇, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第 2 版)(节选)——第 4 章 缺血性脑血管病临床管理推荐意见[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(8): 910-933.
- [3] Samartsev, I.N. and Zhivolupov, S.A. (2022) New Prospects for Drug Treatment of Chronic Cerebral Ischemia from the Standpoint of Neuroinflammation. *Clinical Pharmacology and Therapy*, **34**, 4-8.
<https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-3-4-8>
- [4] Lim, K.-H. and Staudt, L.M. (2013) Toll-Like Receptor Signaling. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **5**, a011247. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011247>
- [5] Jackson Hoffman, B.A., Pumford, E.A., Enueme, A.I., Fetah, K.L., Friedl, O.M. and Kasko, A.M. (2023) Engineered Macromolecular Toll-Like Receptor Agents and Assemblies. *Trends in Biotechnology*, **41**, 1139-1154.
<https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2023.03.008>
- [6] Jeon, D., Hill, E. and McNeel, D.G. (2023) Toll-Like Receptor Agonists as Cancer Vaccine Adjuvants. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, **20**, Article 2297453. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2297453>
- [7] Rock, F.L., Hardiman, G., Timans, J.C., Kastelein, R.A. and Bazan, J.F. (1998) A Family of Human Receptors Structurally Related to *Drosophila* Toll. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **95**, 588-593.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.2.588>
- [8] Fitzgerald, K.A. and Kagan, J.C. (2020) Toll-Like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*, **180**, 1044-1066.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
- [9] 李依峒, 鲁元, 王旭, 等. Toll 样受体家族在神经炎症性疾病中的作用机制研究进展[J]. 中国新药杂志, 2022, 31(16): 1602-1607.
- [10] Sun, H., Li, Y., Zhang, P., Xing, H., Zhao, S., Song, Y., et al. (2022) Targeting Toll-Like Receptor 7/8 for Immunotherapy: Recent Advances and Prospectives. *Biomarker Research*, **10**, Article No. 89.
<https://doi.org/10.1186/s40364-022-00436-7>
- [11] Lua, J., Ekanayake, K., Fangman, M. and Doré, S. (2021) Potential Role of Soluble Toll-Like Receptors 2 and 4 as Therapeutic Agents in Stroke and Brain Hemorrhage. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 9977.
<https://doi.org/10.3390/ijms22189977>
- [12] Hadi, N.R., Shaker, S.R. and Alharis, N.R. (2021) Emerging Role of Toll-Like Receptors in Atherosclerosis. In: Hadi, N.R., Shaker, S.R. and Alharis, N.R., Eds., *Important Aspects of Toll-Like Receptors: Signaling Pathways in Diseases*, B P International, London, 75-93. <https://doi.org/10.9734/bpi/mono/978-93-91882-59-4/CH4>
- [13] 王美娥, 刘龙江, 路永刚. Toll 样受体对急性缺血性脑卒中临床疗效和预后的预测价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(5): 731-736.
- [14] Li, L., Acioglu, C., Heary, R.F. and Elkabes, S. (2021) Role of Astroglial Toll-Like Receptors (TLRs) in Central Nervous System Infections, Injury and Neurodegenerative Diseases. *Brain, Behavior, and Immunity*, **91**, 740-755.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.007>
- [15] Alsbrook, D.L., Di Napoli, M., Bhatia, K., Biller, J., Andalib, S., Hinduja, A., et al. (2023) Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **23**, 407-431.
<https://doi.org/10.1007/s11910-023-01282-2>
- [16] Wang, Y., Ge, P. and Zhu, Y. (2013) TLR2 and TLR4 in the Brain Injury Caused by Cerebral Ischemia and Reperfusion. *Mediators of Inflammation*, **2013**, Article 124614. <https://doi.org/10.1155/2013/124614>
- [17] Lim, H.J., Jang, H., Kim, M.H., Lee, S., Lee, S.W., Lee, S., et al. (2019) Oleanolic Acid Acetate Exerts Anti-Inflammatory Activity via IKK α/β Suppression in TLR3-Mediated NF- κ B Activation. *Molecules*, **24**, Article 4002.
<https://doi.org/10.3390/molecules24214002>

- [18] Zahr, N.M., Zhao, Q., Goodcase, R. and Pfefferbaum, A. (2022) Systemic Administration of the TLR7/8 Agonist Resiquimod (R848) to Mice Is Associated with Transient, *in vivo*-Detectable Brain Swelling. *Biology*, **11**, Article 274. <https://doi.org/10.3390/biology11020274>
- [19] 李一荃. TRIM31 通过降解 TLR9 抑制自噬加重脑缺血损伤[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2023.
- [20] Xu, X., Long, J., Jin, K., Chen, L., Lu, X. and Fan, X. (2021) Danshen-Chuanxiongqin Injection Attenuates Cerebral Ischemic Stroke by Inhibiting Neuroinflammation via the TLR2/TLR4-MyD88-NF- κ B Pathway in tMCAO Mice. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **19**, 772-783. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(21\)60083-3](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(21)60083-3)
- [21] Gadagkar, S.G., Lalancette-Hébert, M., Thammisetty, S.S., Vexler, Z.S. and Kriz, J. (2023) CD36 Neutralisation Blunts TLR2-IRF7 but Not IRF3 Pathway in Neonatal Mouse Brain and Immature Human Microglia Following Innate Immune Challenge. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 2304. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29423-0>
- [22] Al-Mamoori, A.J., Abdulameer Almustaafa, H.M.S. and Alsaffar, Y. (2022) Overexpressed Toll-Like Receptor 2 and the Influence on the Severity of Acute Ischemic Stroke. *Archives of Razi Institute*, **77**, 2379-2384. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.358615.2265>
- [23] Josić Dominović, P., Dobrivojević Radmilović, M., Srakočić, S., Mišerić, I., Škokić, S. and Gajović, S. (2024) Validation and Application of Caged Z-DEVD-Aminoluciferin Bioluminescence for Assessment of Apoptosis of Wild Type and TLR2-Deficient Mice After Ischemic Stroke. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, **253**, Article 112871. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2024.112871>
- [24] Mekhemar, M., Tölle, J., Dörfer, C.E., *et al.* (2022) Toll-Like Receptor 3. In: Haider, K.H., Eds., *Handbook of Stem Cell Therapy*, Springer, Singapore, 1279-1302. https://doi.org/10.1007/978-981-19-2655-6_25
- [25] Jeong, S., Jeon, R., Choi, Y.K., Jung, J.E., Liang, A., Xing, C., *et al.* (2015) Activation of Microglial Toll-Like Receptor 3 Promotes Neuronal Survival against Cerebral Ischemia. *Journal of Neurochemistry*, **136**, 851-858. <https://doi.org/10.1111/jnc.13441>
- [26] 李邦林, 贾汉伟, 李靖, 等. 缺血性脑卒中患者单个核细胞 TLR3、IRF-3、IFN- γ mRNA 表达及临床意义[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(2): 207-211.
- [27] 胡海霞, 钟兴华, 林心君, 等. 枳椇桂枝汤调控 TLR3 通路对小胶质细胞活化诱导的神经细胞损伤的保护作用研究[J]. 中国医院药学杂志, 2024, 44(4): 398-403.
- [28] Yang, W., Li, T., Wan, Q., Zhang, X., Sun, L., Zhang, Y., *et al.* (2022) Molecular Hydrogen Mediates Neurorestorative Effects after Stroke in Diabetic Rats: The TLR4/NF- κ B Inflammatory Pathway. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **18**, 90-99. <https://doi.org/10.1007/s11481-022-10051-w>
- [29] Feng, W., Liu, G. and Qin, J. (2021) Ginkgo Biloba Damo Injection Combined with Troxerutin Regulates the TLR4/NF- κ B Pathway and Promotes the Recovery of Patients with Acute Cerebral Infarction. *American Journal of Translational Research*, **13**, 3344-3350.
- [30] Durán-Laforet, V., Peña-Martínez, C., García-Culebras, A., Cuartero, M.I., Lo, E.H., Moro, M.Á., *et al.* (2021) Role of TLR4 in Neutrophil Dynamics and Functions: Contribution to Stroke Pathophysiology. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 757872. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.757872>
- [31] Nazarinia, D., Dolatshahi, M., Faezi, M., Nasser Maleki, S. and Aboutaleb, N. (2021) TLR4/NF- κ B and JAK2/STAT3 Signaling Pathways: Cellular Signaling Pathways Targeted by Cell-Conditioned Medium Therapy in Protection against Ischemic Stroke. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, **113**, Article 101938. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101938>
- [32] Zhu, K., Zhu, X., Sun, S., Yang, W., Liu, S., Tang, Z., *et al.* (2021) Inhibition of TLR4 Prevents Hippocampal Hypoxic-Ischemic Injury by Regulating Ferroptosis in Neonatal Rats. *Experimental Neurology*, **345**, Article 113828. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113828>
- [33] Zhou, M., Zhang, T., Zhang, X., Zhang, M., Gao, S., Zhang, T., *et al.* (2022) Effect of Tetrahedral Framework Nucleic Acids on Neurological Recovery via Ameliorating Apoptosis and Regulating the Activation and Polarization of Astrocytes in Ischemic Stroke. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **14**, 37478-37492. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c10364>
- [34] Hernández-Jiménez, M., Abad-Santos, F., Cotgreave, I., Gallego, J., Jilma, B., Flores, A., *et al.* (2023) APRIL: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Phase Ib/Ia Clinical Study of ApTOLL for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1127585. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1127585>
- [35] Tajalli-Nezhad, S., Mohammadi, S., Atlasi, M.A., Kheiran, M., Moghadam, S.E., Naderian, H., *et al.* (2023) Calcitriol Modulate Post-Ischemic TLR Signaling Pathway in Ischemic Stroke Patients. *Journal of Neuroimmunology*, **375**, Article 578013. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.578013>
- [36] Wang, N., Guo, W., Liu, T., Chen, X. and Lin, M. (2023) Toll-Like Receptors (TLR2 and TLR4) Antagonist Mitigates the Onset of Cerebral Small Vessel Disease through PI3K/Akt/GSK3 β Pathway in Stroke-Prone Renovascular Hyper-

-
- tensive Rats. *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews*, 1-21. <https://doi.org/10.1080/02648725.2023.2184961>
- [37] Qin, H., Chen, Y., Wang, Z., Li, N., Sun, Q., Lin, Y., *et al.* (2023) Biosynthesized Gold Nanoparticles That Activate Toll-Like Receptors and Elicit Localized Light-Converting Hyperthermia for Pleiotropic Tumor Immunoregulation. *Nature Communications*, **14**, Article No. 5178. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-40851-4>
- [38] Bamigbola, I.E. and Ali, S. (2022) Paradoxical Immune Response in Leishmaniasis: The Role of Toll-Like Receptors in Disease Progression. *Parasite Immunology*, **44**, e12910. <https://doi.org/10.1111/pim.12910>