

• 基础研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.04.003

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250208.1049.018\(2025-02-08\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250208.1049.018(2025-02-08))

Toll 样受体 4 拮抗剂对兔心脏停搏后脑损伤的影响*

成 静,陈 芳,邱 丽,王 静,何 意,杨 虹[△]

(武汉市第四医院急诊医学科,武汉 430030)

[摘要] **目的** 建立兔心脏停搏(CA)模型后,观察 Toll 样受体 4(TLR4)拮抗剂对兔心肺复苏后脑损伤的影响。**方法** 选取 72 只体重 2.8~3.3 kg 的洁净级健康家兔,将 72 只家兔分为假手术组(Sham 组)、CA 组和 TLR4 拮抗剂组,排除心肺复苏失败、死亡、状态欠佳的家兔,最终每组 20 只纳入研究。Sham 组仅进行动、静脉穿刺和气管插管,无致颤、CA 及心肺复苏过程;余下 2 组均建立心肺复苏模型。TLR4 拮抗剂组在 ROSC 后即刻、24 h、48 h 给予 TLR4 拮抗剂(TAK-242 溶液,3 mg·kg⁻¹·d⁻¹),CA 组与相同时间点给予等量 0.9% 氯化钠溶液;Sham 组在手术操作后即刻、24 h、48 h 参考 TLR4 拮抗剂组给予等量 0.9% 氯化钠溶液。CA 组和 TLR4 拮抗剂组分别于 CA 前及 ROSC 后 12、24、72 h 等时间点检测神经功能缺损评分(NDS)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平,并于相同时间点检测 Sham 组上述指标;CA 组和 TLR4 拮抗剂组于 ROSC 后 72 h 检测脑海马体组织中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β 表达水平和 TLR4、核因子-κB(NF-κB) p65 mRNA 表达水平,于相同时间点检测 Sham 组上述指标。**结果** CA 组、TLR4 拮抗剂组在 ROSC 后 12、24、72 h 的 NDS 均低于同期 Sham 组和同组 CA 前,差异有统计学意义($P<0.05$);TLR4 拮抗剂组 ROSC 后各时间点的 NDS 均高于 CA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。CA 组、TLR4 拮抗剂组 ROSC 后 12、24、72 h 血清 NSE 水平均高于同期 Sham 组和同组 CA 前,差异有统计学意义($P<0.05$);TLR4 拮抗剂组 ROSC 后各时间点的血清 NSE 水平均低于 CA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。ROSC 后 72 h,CA 组、TLR4 拮抗剂组 TNF-α、IL-1β 表达水平均高于 Sham 组,差异有统计学意义($P<0.05$);TLR4 拮抗剂组 TNF-α、IL-1β 表达水平低于 CA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 Sham 组比较,ROSC 后 72 h CA 组、TLR4 拮抗剂组脑组织中 TLR4、NF-κB p65 mRNA 水平明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$);与 CA 组比较,TLR4 拮抗剂组 TLR4、NF-κB p65 mRNA 水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** TLR4 拮抗剂能减轻脑组织炎症细胞因子水平并改善兔心肺复苏后脑损伤。

[关键词] 心脏停搏;Toll 样受体 4;脑损伤;TAK-242 拮抗剂

[中图法分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)04-0813-05

Effect of TLR4 antagonist on brain injury in rabbits after cardiac arrest*

CHENG Jing, CHEN Fang, QIU Li, WANG Jing, HE Yi, YANG Hong[△]

(Department of Emergency Medicine, Wuhan Fourth Hospital, Wuhan, Hubei 430030, China)

[Abstract] **Objective** To establish a rabbit cardiac arrest (CA) model and observe the effect of a TLR4 antagonist on brain injury after cardiopulmonary resuscitation. **Methods** Seventy-two adult rabbits weighing 2.8–3.3 kg were divided into three groups: sham operation group (Sham group), CA group, and TLR4 antagonist group, with 24 rabbits in each group. The Sham group underwent only arterial/venous puncture and tracheal intubation without ventricular fibrillation, CA, or cardiopulmonary resuscitation. The CA group received equivalent volume of 0.9% sodium chloride solution at the same time points, while the TLR4 antagonist group received TAK-242 solution (3 mg·kg⁻¹·d⁻¹) immediately, 24 h and 48 h after ROSC. The Sham group received 0.9% sodium chloride solution (equivalent volume to the TLR4 antagonist group) immediately after the surgical procedure, and at 24 h and 48 h. Neurological deficit scores (NDS) and plasma neuron-specific enolase (NSE) levels were assessed before CA and at 12 h, 24 h, and 72 h after ROSC. Tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin (IL)-1β levels in hippocampal tissue were measured using ELISA. TLR4 and nuclear factor-κB (NF-κB) p65 mRNA expression levels were determined by RT-qPCR. **Results** At 12 h, 24 h, and 72 h after ROSC, the neurological deficit scores (NDS) in both the CA group and TLR4 antagonist group were significantly lower than those in the Sham group and their respective pre-CA baselines (all $P<$

* 基金项目:湖北省武汉市卫生健康委员会医学科研项目(WX21B07, WX20C20)。

[△] 通信作者, E-mail: jerrymr@126.com。

0.05)。However, the TLR4 antagonist group showed significantly higher NDS than the CA group at all post-ROSC time points ($P < 0.05$). Serum neuron-specific enolase (NSE) levels in the CA group and TLR4 antagonist group were significantly elevated compared to the Sham group and their pre-CA baselines at 12 h, 24 h, and 72 h after ROSC ($P < 0.05$). Notably, the TLR4 antagonist group exhibited significantly lower serum NSE levels than the CA group at all time points ($P < 0.05$). At 72 h post-ROSC, TNF- α and IL-1 β expression levels in both the CA group and TLR4 antagonist group were significantly higher than those in the Sham group ($P < 0.05$), while the TLR4 antagonist group demonstrated significantly lower TNF- α and IL-1 β expression than the CA group ($P < 0.05$). Additionally, TLR4 and NF- κ B p65 mRNA levels in brain tissue were markedly increased in the CA group and TLR4 antagonist group compared to the Sham group at 72 h post-ROSC ($P < 0.05$). In contrast, the TLR4 antagonist group showed significantly reduced TLR4 and NF- κ B p65 mRNA levels compared to the CA group ($P < 0.05$). **Conclusion** TLR4 antagonists reduce inflammatory cytokine levels in brain tissue and ameliorate brain injury in rabbits after cardiopulmonary resuscitation.

[Key words] cardiac arrest; Toll-like receptor 4; brain injury; TAK-242 antagonist

《中国心脏骤停与心肺复苏报告(2022 年版)概要》报道^[1],我国心脏停搏(cardiac arrest, CA)发生率约为 97.1/10 万,患者出院 30 d 存活率为 1.2%,神经功能预后良好率为 0.8%,且心肺复苏后脑缺血再灌注损伤是复苏后患者致残和死亡的主要原因^[2-3]。Toll 样受体(Toll like receptor, TLR)是一类重要的自身免疫受体,其中 TLR4 在细胞跨膜传递中发挥关键作用,激活细胞内的炎性级联反应^[4-5]。研究显示,心肺复苏后 TLR4/核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路活化,诱导肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等大量炎症细胞因子释放,加剧炎症反应,促进脑损伤的进展^[6-7]。TLR4 拮抗剂(TAK-242)可与 TLR4 受体结合,抑制 TLR4 与接头因子的作用,作者提出假设:TLR4 拮抗剂可通过阻断 TLR4/NF- κ B 信号通路,减轻心肺复苏后脑损伤。目前相关研究报道较少,本研究将 TLR4 拮抗剂用于 CA 后心肺复苏兔模型,探讨 TLR4 拮抗剂对兔心肺复苏后早期脑功能指标及脑组织炎症细胞因子的影响。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

体重 2.8~3.3 kg 的洁净级健康兔 72 只(性别不限)购于湖北逸挚诚生物技术有限公司[实验动物使用许可证:SYXK(鄂)2016-0088]。在(25 $\pm$ 1) $^{\circ}$ C、相对湿度 40%~60%的条件下饲喂普通饲料和水。本研究经本院伦理委员会批准[审批号:伦审字(KY2021-061-01)号],动物实验过程遵照我国实验动物相关法律法规条例要求进行。

1.1.2 仪器与试剂

TLR4 拮抗剂 TAK-242(美国 MCE 公司,批号:03404)。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)ELISA 检测试剂盒(武汉贝茵莱生物科技有限公司,货号:RB72256)。TNF- α 一抗(批号:

AC220305080)、二抗(批号:CR2202057),IL-1 β 一抗(批号:AC2203060500)、二抗(批号:CR2202057)购于武汉赛维尔生物技术有限公司。RNA 萃取工具(上海碧云天生物技术有限公司,商品号:R0011)、逆转录试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,商品号:RP1100)。TLR4 和 NF- κ B p65 引物由上海吉玛生物技术有限公司合成。病理切片机(上海徕卡仪器有限公司,型号:RM2016)、手持式离心机(武汉赛维尔生物技术有限公司,型号:D1008E)、显微镜(日本 Nikon 公司,型号:E100)、成像系统(日本 Nikon 公司,型号:DS-U3)、PCR 仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司,型号:4375786)、颤动器与动物胸外按压器由华中农业大学和武汉市第四医院共同研发(发明专利号:ZL201810045304.8)。小型动物呼吸机(美国 CWE 公司,型号:SAR-830-AP)、除颤监护仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,型号:BeneHeartD3)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组及准备

采用随机数字表法,将家兔分成假手术组(Sham 组)、CA 组、TLR4 拮抗剂组,每组 24 只。Sham 组仅进行动、静脉穿刺和气管插管,无致颤、CA 及心肺复苏过程;另外两组建立心肺复苏模型。家兔实验前 12 h 禁食不禁水。10%水合氯醛 1.2 mg/kg 麻醉动物(取耳缘静脉置入 24GY 型静脉留置针缓慢静脉推注,并用肝素盐水进行封管,用于给药)。将家兔固定进行胸腹部备皮,连接监护仪监测心率、呼吸。分离右侧股动脉,置入 24GY 型静脉留置针,接头端经三通连接压力换能器,在心电监护仪上监测动脉血压。

1.2.2 气管插管

将麻醉后家兔仰卧位固定于操作台面,将兔舌从口腔一侧拉出,用压舌板充分暴露口腔,此时可见声门。选择 2.5 型号气管导管,用无菌石蜡油润滑后,将气管前段弯曲 90 $^{\circ}$,从家兔口腔边缘置入,轻轻插入气道,将导管末端到门齿的距离控制在 11~12 cm。

1.2.3 建立动物模型

在建模家兔心脏搏动最强烈处和右侧锁骨下处放置一对电极(间隔 2 cm),施加交流电压(10 V、4 mA、3 min)。以下列情况作为诱发心室颤动的判定标准:(1)动脉收缩压逐渐下降<25 mmHg;(2)血压监测的动脉搏动波型消失;(3)终止电刺激后,心电图出现心室颤动波形。当心室颤动波形出现 4 min 后,即刻进行胸外按压,频率为 200 次/min,深度为胸廓前后径的 1/3。静脉推注肾上腺素 0.015 mg/kg,间隔 3 min 重复。尽快给予非同步双向波 10 J 体外除颤,如 2 min 后未恢复自主心律可再次除颤,在此过程中持续进行心脏按压,直到自主心律恢复。同时,进行机械通气(频率 45 次/min,潮气量 10 mL/kg)。如心电监护显示转为窦性心律、平均动脉压升高到 40 mmHg 并持续 1 min 以上判定为复苏成功(return of spontaneous circulation,ROSC),可进行实验。经 30 min 抢救后仍无自主心律判定为复苏失败,停止实验。建模成功的家兔继续呼吸机辅助呼吸,直至自主呼吸恢复稳定后撤机拔管。麻醉苏醒后移至笼内并让其自由饮食。如不能进食,经耳缘静脉给予 5%葡萄糖盐水 20 mL/kg,以 ROSC 后 72 h 为观察终点。

1.2.4 药物干预

TLR4 拮抗剂组在 ROSC 后即刻、24 h、48 h 给予 TLR4 拮抗剂(TAK-242 溶液,3 mg·kg⁻¹·d⁻¹),CA 组与相同时间点给予等量 0.9%氯化钠溶液;Sham 组在手术操作后即刻、24 h、48 h 参考 TLR4 拮抗剂组给予等量 0.9%氯化钠溶液^[8]。

1.2.5 神经功能缺损评分(neuropathy disability score,NDS)

CA 组和 TLR4 拮抗剂组分别于 CA 前,ROSC 后 12、24、72 h 等时间点评定 NDS。于相同时间点评定 Sham 组 NDS。本研究采用杨虹等^[9]评分方法,从意识、呼吸、基础反射、运动/感觉、行为学进行神经功能评定,总分为 0~80 分,0 分为脑死亡,80 分为正常,分值越低表示脑神经功能越差。

1.2.6 检测指标及方法

1.2.6.1 血清 NSE 水平

CA 组和 TLR4 拮抗剂组分别在 CA 前,ROSC 后 12、24、72 h 等时间点抽血,按 ELISA 试剂盒说明检测血清中 NSE 水平。于相同时间点检测 Sham 组 NSE 水平。

1.2.6.2 脑海马体组织中 TNF-α、IL-1β 表达水平

CA 组和 TLR4 拮抗剂组家兔 ROSC 后 72 h 处死,迅速分离脑海马体组织,浸泡固定后石蜡切片,进行 TNF-α、IL-1β 免疫组织化学脱色、染色、DAB 显色等步骤。在 400×显微镜下镜检及进行图像采集及分析,计算出测量区域内阳性细胞数。于相同时间点对 Sham 组执行上述操作。

1.2.6.3 脑海马体组织中 TLR4、NF-κB p65 mRNA

NA 表达水平

按 RNA 提取试剂盒说明从各组家兔脑海马体组织中提取 RNA,合成 cDNA 扩增。引物设计:TLR4 正向引物为 5'-GTG TGG AGG TCG TTC CCA AT-3',反向引物为 5'-ATG GCT GCC TAA ATG CTC CA-3';NF-κB p65 正向引物为 5'-AGC CCA CCA CTC CTT CTA T-3',反向引物为 5'-GTA TCT GCA GGG TGT CCA TAT C-3';β-actin 正向引物为 5'-AAA CGA GAC GAG ATT GGC ATG GCT TT-3',反向引物为 5'-GGG ATG CTC GCT CCA ACG ACT GCT-3'。以 β-actin 为内标物,采用 SYBR Green 1 real-time PCR 法测定 mRNA 的相对表达水平。PCR 扩增条件:预变性 95 ℃ 3 min;变性 94 ℃ 10 s、退火 55 ℃ 10 s,循环 40 次。记录 Ct 值,并采用 2^{-ΔΔCt} 法计算各组 TLR4、NF-κB p65 mRNA 相对表达水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 ANOVA 分析中的 LSD 法。计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

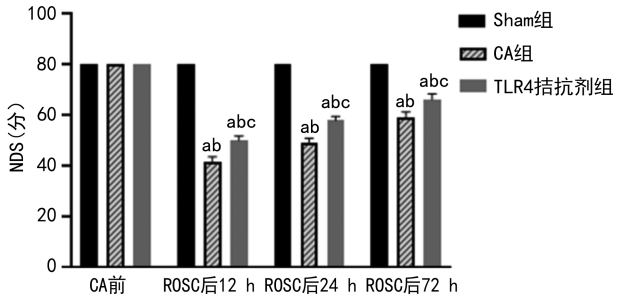
2 结果

2.1 各组诱导心室颤动和心肺复苏情况

CA 组和 TLR4 拮抗剂组的 48 只家兔全部诱发心室颤动成功,45 只在心肺复苏 30 min 达到 ROSC,3 只心电图转为心室停搏或无脉性电活动,心肺复苏失败移出研究;CA 组 3 只、TLR4 拮抗剂组 2 只在 ROSC 后 72 h 内死亡移出研究。Sham 组 24 只兔移除 4 只状态欠佳的家兔。开始后续实验时,3 组各有 20 只纳入研究。

2.2 各组 NDS 比较

CA 组、TLR4 拮抗剂组在 ROSC 后 12、24、72 h 的 NDS 均低于同期 Sham 组和同组 CA 前,差异有统计学意义($P < 0.05$);TLR4 拮抗剂组 ROSC 后各时间点的 NDS 均高于 CA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



a: $P < 0.05$,与同期 Sham 组比较;b: $P < 0.05$,与同组 CA 前比较;c: $P < 0.05$,与同期 CA 组比较。

图 1 各组 NDS 比较

2.3 各组血清 NSE 水平比较

CA 组、TLR4 拮抗剂组 ROSC 后 12、24、72 h 血清 NSE 水平均高于同期 Sham 组和同组 CA 前,差异

有统计学意义($P<0.05$);TLR4 拮抗剂组 ROSC 后各时间点的血清 NSE 水平均低于 CA 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.4 各组 TNF-α、IL-1β 表达水平比较

ROSC 后 72 h,CA 组、TLR4 拮抗剂组 TNF-α、IL-1β 表达水平均高于 Sham 组,差异有统计学意义($P<0.05$);TLR4 拮抗剂组 TNF-α、IL-1β 表达水平低于 CA

组,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2、3。

2.5 各组 TLR4、NF-κB p65 mRNA 表达水平比较

CA 组、TLR4 拮抗剂组与 Sham 组比较,ROSC 后 72 h 脑组织中 TLR4、NF-κB p65 mRNA 表达水平明显上升,差异有统计学意义($P<0.05$);与 CA 组比较,TLR4 拮抗剂组 TLR4、NF-κB p65 mRNA 表达水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组血清 NSE 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	n	CA 前	ROSC 后 12 h	ROSC 后 24 h	ROSC 后 72 h
Sham 组	20	7.54±0.86	7.42±0.73	7.55±0.62	7.57±0.64
CA 组	20	7.56±0.47	27.81±0.90 ^{ab}	33.32±0.83 ^{ab}	24.20±1.09 ^{ab}
TLR4 拮抗剂组	20	7.55±0.57	23.63±1.07 ^{abc}	28.32±0.83 ^{abc}	20.15±0.98 ^{abc}

^a: $P<0.05$,与同期 Sham 组比较;^b: $P<0.05$,与同组 CA 前比较;^c: $P<0.05$,与同期 CA 组比较。

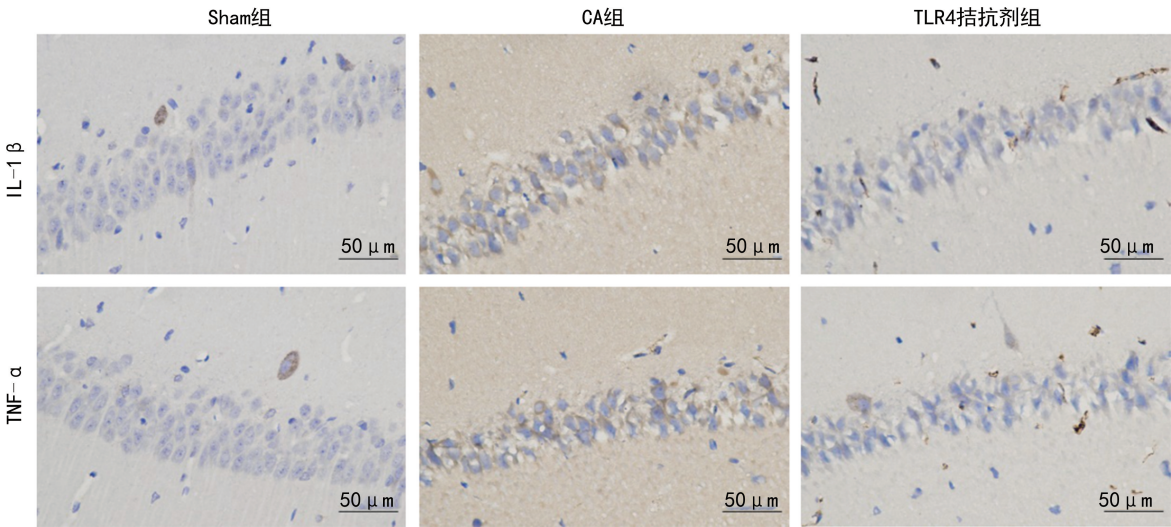
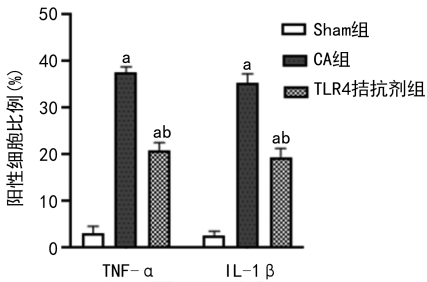


图 2 各组 IL-1β、TNF-α 表达情况(免疫组织化学染色)



^a: $P<0.05$,与 Sham 组比较;^b: $P<0.05$,与 CA 组比较。

图 3 各组 IL-1β、TNF-α 表达情况比较

表 2 各组 TLR4、NF-κB p65 mRNA 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TLR4	NF-κB p65
Sham 组	20	0.39±0.10	0.66±0.12
CA 组	20	2.49±0.19 ^a	4.42±0.19 ^a
TLR4 拮抗剂组	20	1.29±0.13 ^{ab}	2.23±0.27 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与 Sham 组比较;^b: $P<0.05$,与 CA 组比较。

3 讨 论

CA 后 4~6 min 即可出现不可逆的脑组织损伤,这导致 CA 患者心肺复苏后的死亡率和致残率居高不下。治疗 CA 时,心肺复苏后出现的缺血再灌注损

伤可引起脑循环及能量代谢障碍、自由基代谢失衡、炎症细胞因子大量生成等一系列病理生理变化,是急危重症医学领域需要解决的重点及难点之一。本研究通过建立兔心肺复苏模型进行研究,结果显示,CA 组兔 NDS 降低,脑损伤指标 NSE 水平升高,兔脑组织神经元损伤严重,具有典型变性、核皱缩现象,显示 CA 组兔出现明显的脑缺血再灌注损伤症状,表明模型构建成功。

研究发现,TLR4 拮抗剂(TAK-242)可减轻脂多糖所致的急性呼吸窘迫综合征和急性胰腺炎^[10],减轻炎症性心肌损伤及心功能不全^[11-13],改善急、慢性肝衰竭小鼠脏器损伤及系统性炎症^[14-17]。TLR4 拮抗剂主要通过降低 IL-1 受体域衔接蛋白、黏附分子等的表达,进而抑制转化生长因子 β 激活激酶 1、p38、胞外信号调节激酶等重要转录因子的激活^[18-19],减轻炎症损伤。随着 TLR4 和 IL-6、TNF-α 等细胞因子表达水平降低,全身炎症细胞的浸润也会减少^[20-21]。高迁移率族蛋白 B1 可通过 TLR4/NF-κB 途径调控炎症反应^[22],诱导炎症细胞因子 IL-1β、TNF-α 等产生,促进心肺复苏后脑细胞损伤、凋亡及程序性坏死,造成脑

缺血再灌注损伤^[23-25]。抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路表达可缓解炎症反应所致的脑损伤^[26],因此该信号通路是减轻心肺复苏后脑缺血再灌注损伤的潜在作用靶点。徐丽等^[7]发现,心肺复苏后脑组织中 TLR4、NF- κ B 呈阳性表达,且与脑损伤程度呈正相关。本研究结果发现,CA 组和 TLR4 拮抗剂组在 ROSC 后,脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 水平及 TLR4、NF- κ B p65 mRNA 表达水平升高,说明 TLR4/NF- κ B 信号通路被激活并参与心肺复苏后脑损伤。而 TLR4 拮抗剂组的 NDS 高于 CA 组,血清 NSE 水平低于 CA 组,脑海马体组织中 TNF- α 、IL-1 β 水平及 TLR 4、NF- κ B p65 mRNA 水平均低于 CA 组。由此可以推断,TLR4 拮抗剂对 CA 心肺复苏后的脑缺血再灌注损伤有明显改善作用,其可能机制与抑制 TLR4/NF- κ B 炎症信号通路,降低 NF- κ B 表达,减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症细胞因子水平有关。

综上所述,TLR4 拮抗剂经抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路靶向抑制 TLR4,减少炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6 等的表达,可能作为有效的抑制剂在心肺复苏早期减轻脑缺血再灌注损伤发挥重要作用,这对于 CA 患者具有重要临床指导意义。但是,本研究也存在局限性。(1)本研究中参与实验的动物数量较少;(2)实验动物都是健康、没有任何潜在可引发 CA 的疾病;(3)机体启动的炎性瀑布效应是复杂的生理过程,尚需从机体-器官-细胞-分子多层面进行解析和深入研究。在未来的研究中,作者将在增加样本量和建立不同潜在致 CA 疾病的动物模型来对该机制进行验证。

参考文献

[1] 中国心脏骤停与心肺复苏报告编写组,徐峰,陈玉国.中国心脏骤停与心肺复苏报告(2022 年版)概要[J].中国循环杂志,2023,38(10):1005-1017.

[2] KLEINMAN M E,PERKINS G D,BHANJI F,et al. ILCOR scientific knowledge gaps and clinical research priorities for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: a consensus statement [J]. Circulation, 2018,137(22):e802-819.

[3] 李鹏飞,聂时南.早期心肺复苏后神经功能的临床评估[J].中国急救医学,2019,39(1):88-92.

[4] ASMUSSEN A,FINK K,BUSCH H J,et al. Inflammation and toll-like receptor signaling in human monocytes after successful cardiopulmonary resuscitation[J]. Crit Care,2016,20:170.

[5] 伍振辉,孟娴,胡佳伟,等. TLR4-MyD88-NF- κ B 信号通路与肝炎-肝纤维化-肝癌轴相关性研究进展[J].国际药学研究杂志,2017,44(5):396-401.

[6] 张瑜涵,孙鹏,韩继媛.心搏骤停后脑复苏的研究进展[J].临床急诊杂志,2018,19(8):557-561.

[7] 徐丽,张运玮,曹春艳,等. TLR4 在小鼠心肺复苏后脑损伤中的表达及其意义[J].临床急诊杂志,2017,18(10):754-757.

[8] LI T T,WAN Q,ZHANG X,et al. Stellate ganglion block reduces inflammation and improves neurological function in diabetic rats during ischemic stroke[J]. Neural Regen Res,2022,17(9):1991-1997.

[9] JIA X,KOENIG M A,SHIN H C,et al. Improving neurological outcomes post-cardiac arrest in a rat model: immediate hypothermia and quantitative EEG monitoring[J]. Resuscitation, 2008,76(3):431-442.

[10] 孙江利,冯辉,牛泽群,等.吡格列酮抑制肺组织 TLR2、TLR4 的 mRNA 表达进而减轻重症急性胰腺炎肺损伤的机制探索[J].中华急诊医学杂志,2021,30(8):960-965.

[11] 迪丽热巴·吐尔逊,杨春波,丁琼莉,等. beta 受体阻滞剂阻断 TLR4 炎症通路减轻脓毒症心肌损伤的研究[J].中华急诊医学杂志,2022,10(31):1353-1360.

[12] 曹剑英,张彦周,丁显飞,等. KLF4 在 LPS 诱导的心肌细胞损伤中的作用研究[J].中华急诊医学杂志,2021,30(6):704-709.

[13] 胡海燕,王利分,李刚.探究脂肪乳在急性有机磷中毒中通过脂多糖/Toll 样受体 4 通路发挥对心脏损伤的保护作用[J].中华急诊医学杂志,2024,33(1):47-50.

[14] 杨梦,刘紫阳,许哲敏,等. TAK242 阻断 Toll 样受体 4 通路在脓毒症中对肝脏起到保护作用[J].中华危重病急救医学,2022,39(8):814-818.

[15] 王华杰,苏醒,麦叶,等. HMGB1 抑制剂预处理对大鼠心肺复苏后脑缺血再灌注损伤及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2022,29(2):130-134.

[16] 姜芸,吴莉. TAK242 干预早期 LPS 诱导小鼠急性呼吸窘迫综合征的机制研究[J].新疆医科大学学报,2021,41(8):130-134.

[17] 李刚,韩楠楠,张可,等.脂肪乳通过 LPS/TLR4 通路对急性有机磷中毒肺损伤的治疗作用研究[J].重庆医学,2022,51(9):1448-1452.

[18] WANG Y,ZHANG X,FENG X,et al. Expression of Toll-like receptor 4 in lungs of immune-suppressed rat with Acinetobacter baumannii infection[J]. Exp Ther Med,2016,12(4):2599-2605.