

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.22.012  
文章编号: 1005-8982 (2021) 22-0061-06

实验研究·论著

## TLR4 特异性抑制剂对大鼠心脏死亡器官捐献 供肝缺血再灌注损伤的作用\*

马伟, 武建英, 钟浩, 朱吉海, 杨佳, 王永宏

(青海大学附属医院 心脏血管外科, 青海 西宁 810000)

**摘要:** **目的** 探讨TLR4特异性抑制剂调控HMGB1/TLR4信号通路对大鼠心脏死亡器官捐献供肝缺血再灌注(IR)损伤的作用。**方法** 将8周龄Balb/c雄性大鼠分为对照组[术前30 min经腹腔注射二甲基亚砷(DMSO)无菌生理盐水]、对照抑制组(术前30 min经腹腔注射含TLR4抑制剂的DMSO无菌生理盐水)、模型组(术前30 min经腹腔注射DMSO无菌生理盐水)、模型抑制组(术前30 min经腹腔注射含TAK242的DMSO无菌生理盐水), 每组6只。收集肝脏组织标本, 采用苏木精-伊红染色检测肝脏细胞形态结构, Suzuki评分评估肝脏细胞损伤情况; TUNEL染色法检测细胞凋亡率, Western blotting检测肝细胞HMGB1/TLR4及下游炎症因子相对表达量; 免疫荧光和Western blotting测定TLR4与HMGB1的共表达作用。**结果** 病理结果显示, 模型组肝脏损伤情况较对照组严重, 模型抑制组肝脏损伤情况优于模型组; 模型组Suzuki评分高于对照组( $P < 0.05$ ), 模型抑制组Suzuki评分低于模型组( $P < 0.05$ )。模型组、模型抑制组HMGB1、TLR4、IL-1 $\beta$ 、IL-6蛋白相对表达量高于对照组( $P < 0.05$ ); 模型抑制组HMGB1、TLR4、IL-1 $\beta$ 、IL-6蛋白相对表达量低于模型组( $P < 0.05$ )。模型组肝脏组织细胞凋亡率高于对照组和模型抑制组( $P < 0.05$ )。模型组HMGB1蛋白相对表达量高于对照组和模型抑制组( $P < 0.05$ )。免疫荧光结果显示, 模型组大鼠肝细胞HMGB1的免疫活性显著增加, 且主要位于细胞浆内; 但对照组HMGB1免疫活性无显著变化。**结论** TLR4特异性抑制剂可显著下调HMGB1/TLR4信号通路及相关信号分子, 减轻供肝氧化应激和炎症反应, 对供肝IR损伤具有保护作用。

**关键词:** 器官捐献; 心脏死亡; TLR4特异性抑制剂; HMGB1/TLR4信号通路; 供肝; 缺血再灌注损伤

中图分类号: R617

文献标识码: A

## Effect of selective TLR4 inhibitor on ischemia reperfusion injury of liver in rat models of donation after cardiac death\*

Wei Ma, Jian-ying Wu, Hao Zhong, Ji-hai Zhu, Jia Yang, Yong-hong Wang  
(Department of Cardiovascular Surgery, Qinghai University Affiliated Hospital,  
Xining, Qinghai 810000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effects of the selective Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitor TAK-242, involved in regulating high mobility group 1 (HMGB1)/TLR4 signaling pathway, on ischemia reperfusion (IR) injury of liver after cardiac death in rats. **Methods** Eight-week-old Balb/c male rats were divided into control group [intraperitoneal injection of sterile normal saline containing dimethyl sulfoxide (DMSO) 30 min before the operation], control inhibition group (intraperitoneal injection of sterile normal saline containing DMSO and TAK-

收稿日期: 2021-06-04

\* 基金项目: 青海省科技厅科研项目 (No: QDFY-2020-ZXCG-087)

[通信作者] 武建英, E-mail: wjyqh123@126.com; Tel: 13997149110

242 30 min before the operation), model group (intraperitoneal injection of sterile normal saline containing DMSO 30 min before the operation), and model inhibition group (intraperitoneal injection of sterile normal saline containing DMSO and TAK-242 30 min before the operation), each with 6 rats. Liver tissues were collected, and HE staining was used to detect the liver histology. The Suzuki score was applied to evaluate the damage of liver cells, while the TUNEL staining was applied to detect the apoptosis rate. In addition, Western blotting was used to detect the expression of HMGB1/TLR4 and downstream inflammatory factors in liver cells, and the co-expression of TLR4 and HMGB1 was determined via immunofluorescence and Western blotting. **Results** The liver damage of the model group was greater compared with the control group and the model inhibition group, with a higher Suzuki score in the model group as well ( $P < 0.05$ ). The protein levels of HMGB1, TLR4, interleukin (IL)-1 $\beta$  and IL-6 in the model group and model inhibition group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the protein levels of these molecules in model inhibition group were lower than those in model group ( $P < 0.05$ ). The apoptosis rate was higher in the model group relative to the control group and the model inhibition group ( $P < 0.05$ ). In addition, the immunofluorescence intensity of HMGB1 was increased significantly in the liver cells of rats in the model group rather than the control group, and the staining was primarily observed in the cytoplasm. **Conclusions** Selective TLR4 inhibitor can significantly down-regulate the HMGB1/TLR4 signaling pathway and related signaling molecules, and reduce the oxidative stress and inflammatory response in the liver of rats after cardiac death, thereby playing a role in protecting against the IR injury of the donor liver.

**Keywords:** organ donation; cardiac death; selective TLR4 inhibitor; HMGB1/TLR4 signaling pathway; donor liver; ischemia reperfusion injury

肝移植仍存在急慢性排斥反应严重、肝脏功能恢复慢、并发症多、生存率低等问题,其中供肝缺血再灌注(ischemia-reperfusion, IR)损伤是影响疗效和预后的重要原因,进一步发展可引起多器官组织损伤。供肝IR损伤的病理机制包括肝细胞功能直接损伤和免疫介导反应发生改变,可表现为HMGB1、ATP等相关损伤分子和炎症因子大量表达<sup>[1]</sup>。目前常采用缺血预处理和缺血后处理减轻IR损伤,通过灌注减轻体内炎症和氧化应激反应,减轻肝组织灌注缺血和损伤。但这类方法存在技术难点大、应用范围小等缺点,近年来认为通过病理机制靶点干预可从根本上有效阻止IR损伤信号通路,且该方法普及性较高<sup>[2-3]</sup>。Toll样受体(Toll like receptors, TLRs)是介导固有免疫最重要的特异性受体之一,其中Toll样受体4(Toll like receptors 4, TLR4)具有识别内外源性损伤分子模式的功能,可诱导趋化因子和炎症因子的表达和炎症介导反应,可能在心脏死亡器官捐献供肝IR损伤中发挥重要作用。有研究指出,TLR4特异性抑制剂TAK242可阻断TLR4胞内信号传递,从而改善组织损伤<sup>[4]</sup>。综合考虑IR损伤重要信号通路HMGB1/TLR4可能受TLR4抑制剂的影响而发挥保护或损伤作用,故可能为提高心脏死亡器官捐献供肝成功率提供解决办法。因此本研究复制大鼠

模型明确TLR4特异性抑制剂调控HMGB1/TLR4信号通路对心脏死亡器官捐献大鼠供肝IR损伤的作用,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

40只8周龄Balb/c雄性大鼠购自上海南方模式生物科技股份有限公司,体重292~341g。实验动物生产许可证号:SCXK(沪)2019-0002,实验动物使用许可证号:SYXK(沪)2019-0003,动物实验审批号:IACUC20190308。在室温21~26℃、湿度45%~50%、12h明/12h暗条件下,适应性饲养4周。

### 1.2 模型的复制与分组

常规全面检查,将可进行实验的合格大鼠分为4组,每组10只,分为4组。①对照组:术前30min经腹腔注射二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)无菌生理盐水;②对照抑制组:术前30min经腹腔注射含TAK242的DMSO无菌生理盐水;③模型组:术前30min经腹腔注射DMSO无菌生理盐水;④模型抑制组:术前30min经腹腔注射含TLR4抑制剂的DMSO无菌生理盐水。过程中模型组和模型抑制组各死亡2只大鼠,死亡大鼠用无差异的存活大鼠补充,保证每组各有6只大鼠;复制脑死亡器官捐献模型:严格禁食12h,经腹腔注射

戊巴比妥钠麻醉大鼠,剂量为 30 mg/kg;模型组、模型抑制组剪开膈肌停跳心脏,对照组、对照抑制组不剪开膈肌,30 min后将肝脏及周围血管和组织等暴露,分离腹下腔静脉和主动脉,剪断胸腔段下腔静脉,并且用一次性静脉输液针刺腹主动脉,4℃肝素林格液 40 ml 缓慢灌注肝脏至肝脏呈淡黄色且不再变色,取下肝脏置于 4℃ 保存液中并从门静脉灌注 4℃ 保存液 5 ml。

### 1.3 标本收集

肝脏置于 4℃ 保存液中 24 h 后进行 1 h 常温携氧灌注,通过计算机监测压力,灌注液为 200 ml 缓冲溶液,灌注压力约 8 mmHg,流量为 1 ml/(g·min),温度 37℃,5% 二氧化碳和 95% 氧气混合气体 1 L/min,灌注液和气体通过氧合膜氧合后灌入肝脏,将聚乙烯导管轻轻抬高到脱离液面,从中采集 5 min、30 min、60 min 时的灌注液,一部分置于 -80℃ 冰箱,一部分浸泡于 4% 多聚甲醛。

### 1.4 主要实验试剂及仪器

商陆皂苷甲(纯度 > 98%,编号 65497-07-6)、IL-12 p35 抗体购自日本 TaKaRa 公司,苏木精-伊红染色试剂盒、PBS 缓冲液、RIPA 蛋白裂解液购自成都中仕石化有限公司,蛋白浓度检测试剂盒、化学发光试剂盒、购自苏州吉玛基因股份有限公司, HMGB1 一抗、TLR4 一抗、白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1  $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 一抗、IL-6 一抗、环氧合酶-2 (cyclooxygenase 2, COX2) 一抗、肌动蛋白( $\beta$ -actin)一抗、山羊抗兔/抗鼠二抗购自美国 Clontech 公司, TUNEL 试剂盒购自上海碧云天生物技术有限公司,人抗大鼠 IgG 二抗购自美国 Thermo 公司。荧光显微镜购自美国应用生物系统公司。

### 1.5 方法

**1.5.1 苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色** 将置于 4% 多聚甲醛中的组织制成切片,依次脱蜡、水化、苏木精染色、伊红染色,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,显微镜下观察 HE 染色结果,参考 Suzuki 评分标准<sup>[5]</sup>判断肝组织损伤程度。

**1.5.2 Western blotting 检测肝细胞中 HMGB1/TLR4 及下游炎症因子相对表达量** 将置于 -80℃ 冰箱中的组织加入 85℃、200 ~ 300  $\mu$ l RIPA 蛋白裂解,依次煮沸、超声、离心,取上清液 50  $\mu$ g 行 SDS-PAGE 电泳

后封闭 1 h; 孵育 HMGB1 一抗、TLR4 一抗、IL-1 $\beta$  一抗、IL-6 一抗、COX2 一抗、 $\beta$ -actin 一抗过夜;加入羊抗兔/抗鼠二抗,化学发光、显影、定影,观察杂交信号;重复 10 次后采用 Image J 软件比较各组细胞和组织 HMGB1、TLR4 及下游炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、COX2、 $\beta$ -actin 的灰度值比值。

**1.5.3 细胞凋亡率检测** 将置于 4% 多聚甲醛中的组织制成切片,按照 TUNEL 试剂盒说明书方法原位检测凋亡细胞,阴性对照不加末端脱氧核苷酸转移酶,以核阳性(细胞核呈黄褐色)为判定标准,荧光显微镜下观察凋亡指数并按标准计算,细胞凋亡率=凋亡细胞数/(凋亡细胞数+正常细胞数)。

**1.5.4 TLR4 与 HMGB1 的共表达关系** ① Western blotting 检测:取置于 -80℃ 冰箱中的组织,按 1.5.2 中的操作方法比较各组细胞和组织 HMGB1 与  $\beta$ -actin 灰度值比值。② 免疫荧光:将置于 4% 多聚甲醛中的肝组织石蜡切片,常规脱蜡、梯度酒精水化、去除内源性过氧化物酶活性,磷酸缓冲液反复漂洗,加入牛血清封闭液封闭,2 h 后依次滴加一抗(1:500)、二抗(1:100),孵育 2 h,用 0.01 mmol/L 磷酸缓冲液漂洗 5 min/次,共 3 次,干片,甘油封片,共聚焦显微镜下观察图像特点。

### 1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用方差分析,进一步两两比较用 SNK- $q$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠肝组织损伤程度比较

HE 染色结果显示,对照组肝组织结构、形态基本正常,无明显空泡和坏死;对照抑制组肝组织结构、形态基本正常;模型组肝细胞核溶解、无正常肝结构且部分出现肿胀,可见明显空泡和坏死,肝窦有大量淤血;模型抑制组大部分肝组织、形态正常,无明显坏死区域,散在一定数量的坏死肝细胞、小空泡和少量淤血(见图 1)。

根据组织病理染色图,采用 Suzuki 评估大鼠肝组织损伤得分,对照组、对照抑制组、模型组、模型抑制组 Suzuki 评分分别为 (0.90  $\pm$  0.17) 分、(0.82  $\pm$  0.14) 分、(2.79  $\pm$  0.40) 分和 (1.74  $\pm$  0.28) 分,



经方差分析,差异有统计学意义( $F=70.530, P=0.000$ )。进一步两两比较结果:对照组与对照抑制组比较,差异无统计学意义( $P=0.457$ );模型组、模

型抑制组高于对照组( $P=0.000$ );模型组高于模型抑制组( $P=0.000$ )。

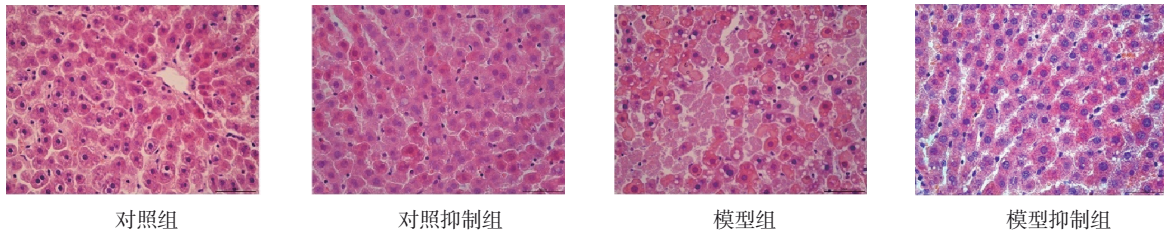


图1 各组大鼠肝组织损伤程度 (HE染色×200)

### 2.2 各组大鼠肝细胞中HMGB1/TLR4及下游炎症因子相对表达量比较

与对照组比较,模型组HMGB1、TLR4、IL-1 $\beta$ 、IL-6蛋白条带信号增强(见图2)。对照组、对照抑制组、模型组、模型抑制组HMGB1、TLR4、IL-1 $\beta$ 、IL-6蛋白相对表达量比较,经方差分析,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。进一步两两比较结果:对照组与对照抑制组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );模型组、模型抑制组高于对照组( $P<0.05$ );模型组高于模型抑制组( $P<0.05$ )。见表1。

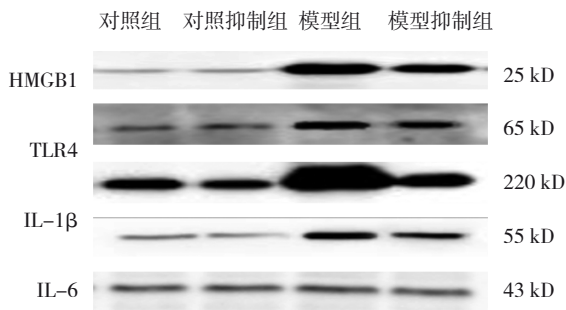


图2 肝细胞中HMGB1/TLR4及下游炎症因子的表达

表1 各组大鼠肝细胞中HMGB1/TLR4及下游炎症因子相对表达量比较 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	HMGB1	TLR4	IL-1 $\beta$	IL-6
对照组	0.52 ± 0.10	0.98 ± 0.18	0.13 ± 0.03	0.16 ± 0.04
对照抑制组	0.55 ± 0.12	1.06 ± 0.20	0.12 ± 0.03	0.16 ± 0.03
模型组	1.15 ± 0.15	3.54 ± 0.21	0.35 ± 0.04	0.55 ± 0.09
模型抑制组	0.88 ± 0.13	2.47 ± 0.25	0.20 ± 0.05	0.26 ± 0.05
F值	62.302	79.524	80.115	77.148
P值	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.3 各组大鼠肝组织细胞凋亡率比较

对照组、对照抑制组凋亡细胞较少,分布较散乱,模型组、模型抑制组凋亡细胞较多,分布较密集(见图3)。对照组、对照抑制组、模型组、模型抑制组细胞凋亡率分别为(2.30 ± 0.33)%、(2.19 ± 0.27)%、(20.22 ± 1.39)%和(6.25 ± 0.62)%,经方差分析,差异有统计学意义( $F=696.819, P=0.000$ )。进一步两两比较结果:对照组与对照抑制组比较,差异无统计学意义( $P=0.336$ );模型组、模型抑制组高于对照组( $P=0.000$ );模型组高于模型抑制组( $P=0.000$ )。

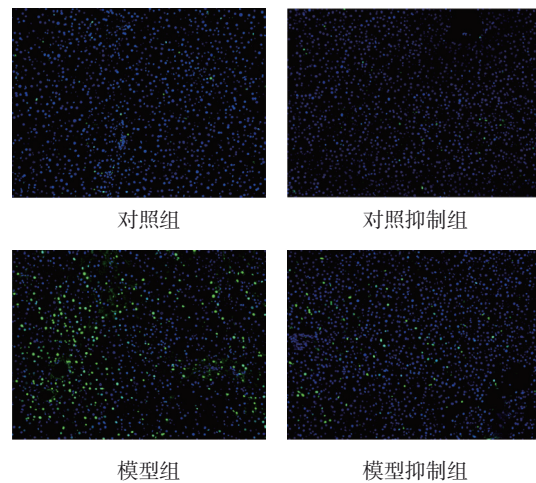


图3 各组大鼠肝组织细胞凋亡情况 (×200)

### 2.4 TLR4与HMGB1的共表达关系

与对照组比较,对照抑制组蛋白条带信号无变化;与模型组比较,模型抑制组蛋白条带信号减弱(见图4)。对照组、对照抑制组、模型组、模型抑制组HMGB1蛋白相对表达量分别为(1.15 ± 0.18)、(1.09 ± 0.17)、(1.67 ± 0.24)、(1.38 ± 0.22),经方差分析,差异有统计学意义( $F=9.947, P=0.000$ )。进一步两两比较结果:对照组与对照

抑制组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 模型组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 模型组高于模型抑制组 ( $P < 0.05$ )。

免疫荧光结果显示, 在过表达的 TLR4 大鼠肝细胞内 (模型组), HMGB1 免疫活性显著增加, 且主要位于细胞浆内; 但在过表达的 TLR4 的正常大鼠肝细胞内 (对照组), HMGB1 的免疫活性无显著

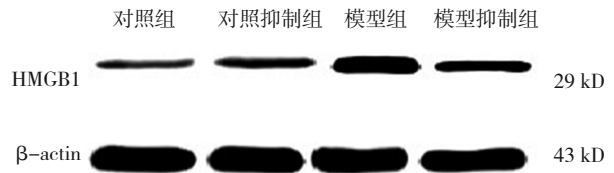


图 4 各组大鼠肝组织中 HMGB1 蛋白的表达

变化 (见图 5)。

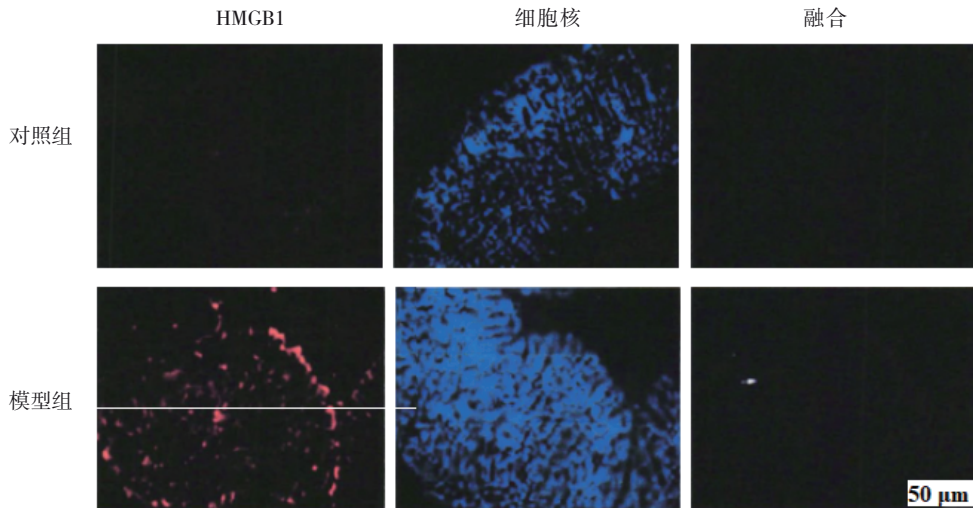


图 5 对照组和模型组大鼠肝组织中 HMGB1 的表达 (免疫荧光  $\times 400$ )

### 3 讨论

IR 损伤机制较复杂且存在争议, 临床认为 IR 损伤的主要病理机制为再灌注诱导细胞凋亡及血管、内质网、线粒体等通透性改变。随着心脏死亡器官捐献移植患者增多, 经历长时间热缺血损伤的肝脏对 IR 损伤更为敏感。供肝 IR 损伤可加重移植肝的损伤, 且目前缺乏减轻心脏死亡器官捐献供肝 IR 损伤的方法。肝脏质量的提高已成为临床亟待解决问题之一。有学者对肝 IR 损伤进行研究, 发现固有免疫在 IR 损伤中的作用, 指出 TLR4 可能作为 IR 损伤治疗的重要靶点<sup>[6]</sup>。李莹莹等<sup>[7]</sup>采用 TLR4 抑制剂治疗 IR 损伤小鼠, 病理结果显示治疗后小鼠肝细胞结构基本正常, 仅见少量坏死和空泡水肿。IR 损伤过程可抑制细胞代谢水平, 但肝窦内皮细胞仍持续受到损伤, 可表现为肝窦内皮细胞肿胀<sup>[8]</sup>; 另线粒体释放凋亡诱导因子诱导细胞凋亡, 进一步发展引起肝细胞坏死<sup>[9]</sup>。本研究中, 模型组大鼠肝细胞组织发生明显坏死, 见大量淤血和空泡水肿, 与对照组大鼠比较, 肝脏损伤评分显著升高, 符合

既往报道。而 TLR4 抑制剂处理后, 可减弱该损伤, 明显改善肝结构和功能, 提示 TLR4 抑制剂可能保护供肝 IR 损伤。

TLR4 是定位在细胞膜的跨膜蛋白, 是固有免疫中重要信号介导分子, 可活化机体内无菌炎症而引起固有免疫受损, 直接加重肝 IR 损伤。李树志等<sup>[10]</sup>的研究结果表明, TLR4 参与的免疫反应机制为 DAMPs 结合于 PRR, 刺激炎症反应, 同时炎症反应加重引起肝细胞进一步损伤。严一核等<sup>[11]</sup>的研究指出, 肝 IR 损伤中 HMGB1 是 TLR4 的关键配体, 细胞损伤后, HMGB1 主动释放调控基因。本研究中模型组大鼠 HMGB1、TLR4 及 TLR4 下游炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、COX2 蛋白相对表达量均显著高于对照组大鼠, 说明 TLR4 识别并激活了 HMGB1 的表达, 通过释放大量炎症因子来损害肝细胞。HMGB1 与 TLR4 结合可激活多种信号分子 IRAK1、IRAK1 磷酸化, 促进 NF- $\kappa$ B 的转位<sup>[12-13]</sup>。IL-1 $\beta$  是固有免疫中重要的早期反应细胞因子。纪晓方等<sup>[14]</sup>指出肝损伤小鼠模型肝脏中 IL-1 $\beta$  呈高表达, 显著高于健康小鼠, 提示 IL-1 $\beta$  是肝 IR 损伤的危险因

子。IL-6可与受体IL-6R结合形成复合物，通过膜蛋白信号通路发挥炎症介导作用。李红霞等<sup>[15]</sup>的动物实验结果显示，过表达IL-6的肝脏移植大鼠肝脏损伤减小；同时，临床发现肝损伤患者IL-6水平显著升高。黎真真等<sup>[16]</sup>发现异丙酚可通过下调心肌组织中TLR4、HMGB1表达来减轻大鼠MIRI介导的心肌组织损伤及炎症反应。本研究中模型抑制组大鼠较模型组大鼠HMGB1、TLR4及TLR4下游炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6蛋白相对表达量显著下降，提示TLR4抑制剂阻断了TLR4活化激活通路，抑制了炎症因子的释放。本研究结果基本符合既往报道，TLR4抑制剂可通过抑制HMGB1激活来下调炎症因子的表达，进而减轻供肝IR损伤。在热缺血阶段，肝细胞受到严重损害，可表现为大量肝细胞凋亡，本研究中模型组大鼠肝细胞凋亡率最高可达22%。而过表达TLR4抑制剂后，TLR4对肝IR损伤受到影响，肝组织细胞凋亡率显著降低，进一步说明特异性TLR4抑制剂对肝IR损伤的保护作用。免疫荧光和Western blotting检测结果证实了TLR4与HMGB1的共表达作用，在IR损伤大鼠中，过表达TLR4可显著升高HMGB1，而TLR4抑制物可逆转TLR4过表达对HMGB1的促进作用。

综上所述，TLR4特异性抑制剂可显著下调HMGB1/TLR4信号通路及相关信号分子，减轻心脏死亡器官捐献大鼠肝脏氧化应激和炎症反应，对供肝IR损伤具有保护作用。本研究不足之处在于采用体外灌注系统来评估肝脏情况，可能存在一定误差，需要在临床工作中加以关注并进一步分析。

#### 参考文献：

- [1] 刘文平, 张永川, 张映林. 丹参酮IIA在小鼠肝脏缺血再灌注损伤模型中的保护作用及机制[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2020, 27(3): 298-303.
- [2] CHEN W L, XI Q X, ZHANG S Y, et al. Pioglitazone protects against renal ischemia-reperfusion injury via the AMP-activated protein kinase-regulated autophagy pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 7(9): 851-858.
- [3] 余淑珍, 郭永清, 张玮玮, 等. 异丙酚对大鼠肝缺血再灌注损伤时HMGB-1/TLR4信号通路的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2019, 39(7): 870-872.
- [4] LI X H. Endoplasmic reticulum stress regulates inflammation in adipocyte of obese rats via toll-like receptors 4 signaling[J]. *Iran J Basic Med ence*, 2018, 21(5): 502-507.
- [5] NISHIMURA R, MURATA Y, MORI K, et al. Evaluation of the HER2 and hormone receptor status in metastatic breast cancer using cell blocks: a multi-institutional study[J]. *Acta Cytologica*, 2018, 4(5): 1-7.
- [6] 王倩, 苏慧宗, 李玥, 等. 茵陈术附汤抑制TLR4/NF- $\kappa$ B通路对 $\alpha$ -萘异硫氰酸酯诱导肝内胆淤积模型小鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2020, 25(6): 601-609.
- [7] 李莹莹, 冯迎军. 心肌康对病毒性心肌炎大鼠心肌Toll样受体4核因子 $\kappa$ B信号通路和细胞凋亡的影响[J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25(1): 7-12.
- [8] 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): 1788.
- [9] ZHOU H, SHI C, HU S Y, et al. B11 is associated with microvascular protection in cardiac ischemia reperfusion injury via repressing Syk-Nox2-Drp1-mitochondrial fission pathways[J]. *Angiogenesis*, 2018, 21(3): 599-615.
- [10] 李树志, 刘铁军. 基于TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路探讨毒消肝清丸对肝硬化内毒素血症大鼠肝组织炎症反应的影响[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(9): 1958-1964.
- [11] 严一核, 孙雪东, 张亦婷, 等. HMGB1/TLR4信号通路在大鼠呼吸机相关性肺炎中的作用[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(6): 811-815.
- [12] ZHANG Z B, LIU Q Z, LIU M, et al. Upregulation of HMGB1-TLR4 inflammatory pathway in focal cortical dysplasia type II[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 27-29.
- [13] LV R X, DU L L, LIU X Y, et al. Rosmarinic acid attenuates inflammatory responses through inhibiting HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Life Sci*, 2019, 22(2): 456-457.
- [14] 纪晓方, 李伟阳, 杨琳, 等. 脂多糖通过TLR4参与小鼠脂肪性肝损伤模型炎症反应观察[J]. 郑州大学学报(医学版), 2019, 54(3): 390-394.
- [15] 李红霞, 翁亦齐, 喻文立, 等. 右美托咪定对大鼠肝脏冷缺血再灌注诱发心肌损伤的保护作用[J]. 中华器官移植杂志, 2019, 40(6): 374-378.
- [16] 黎真真, 陈飞任, 吴红发. 异丙酚对心肌缺血再灌注损伤大鼠模型Toll样受体4及高迁移率族蛋白1表达的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(3): 13-18.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式：马伟, 武建英, 钟浩, 等. TLR4特异性抑制剂对大鼠心脏死亡器官捐献供肝缺血再灌注损伤的作用[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(22): 61-66.

Cite this article as: MA W, WU J Y, ZHONG H, et al. Effect of selective TLR4 inhibitor on ischemia reperfusion injury of liver in rat models of donation after cardiac death[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(22): 61-66.