



协和医学杂志

Medical Journal of Peking Union Medical College Hospital

ISSN 1674-9081, CN 11-5882/R



《协和医学杂志》网络首发论文

题目： 基于 Toll 样受体 4 信号通路探讨骨质疏松症的作用机制及干预策略
作者： 张倩，王海东，杨会军，金芳梅，阚丽丽，白松松
收稿日期： 2024-07-14
网络首发日期： 2024-12-02
引用格式： 张倩，王海东，杨会军，金芳梅，阚丽丽，白松松. 基于 Toll 样受体 4 信号通路探讨骨质疏松症的作用机制及干预策略[J/OL]. 协和医学杂志.
<https://link.cnki.net/urlid/11.5882.R.20241202.1453.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

· 综述 ·

基于 Toll 样受体 4 信号通路探讨骨质疏松症的作用机制及干预策略

张倩¹, 王海东¹, 杨会军¹, 金芳梅¹, 阚丽丽¹, 白松松²

¹甘肃省中医院风湿骨病二科, 兰州 730050

²甘肃中医药大学中医临床学院, 兰州 730000

通信作者: 王海东, E-mail: whaidong5895@163.com

【摘要】骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 是一种常见的骨骼代谢疾病, 其发病机制复杂, 目前尚未完全阐明。近年来研究发现, Toll 样受体 4 (Toll-like 4 receptor, TLR4) 信号通路在 OP 的发生发展中发挥重要作用。TLR4 是一种重要的免疫受体, 主要在免疫细胞中表达, 参与机体的炎症反应和免疫应答, TLR4 信号通路可通过多种机制影响骨代谢和骨重塑。因此, 探究 TLR4 信号通路在 OP 中的作用, 对于预防和治疗 OP 具有重要意义, 针对 TLR4 信号通路的研究为 OP 治疗提供了新的思路和方法。未来应进一步探究 TLR4 信号通路的作用机制, 开发调节 TLR4 信号通路的治疗药物, 并通过临床试验验证其在 OP 中的疗效, 为 OP 临床治疗提供更多选择。

【关键词】骨质疏松; 骨代谢; Toll 样受体 4; 信号通路

【中图分类号】 R589 **【文献标志码】** A

DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0536

Exploring the Mechanism and Intervention Strategies of Osteoporosis Based on the TLR4 Signaling Pathway

ZHANG Qian¹, WANG Haidong¹, YANG Huijun¹, JIN Fangmei¹,

KAN Lili¹, BAI Songsong²

¹Department 2 of Rheumatology and Orthopedics, Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine,
Lanzhou 730050, China

²Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Traditional Chinese Medicine,
Lanzhou 730000, China

Corresponding author: WANG Haidong, E-mail: whaidong5895@163.com

基金项目: 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (国中医药人教函 2023-85); 兰州市青年科技人才创新项目 (2023-QN-12)

引用本文: 张倩, 王海东, 杨会军, 等. 基于 Toll 样受体 4 信号通路探讨骨质疏松症的作用机制及干预策略[J]. 协和医学杂志, 2025, 16(1). doi: 10.12290/xhyxzz.2024-0536.

【Abstract】 Osteoporosis is a common bone metabolism disease, with a complex pathogenesis that has not been fully elucidated yet. In recent years, studies have found that the Toll-like 4 receptor (TLR4) signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of osteoporosis. TLR4 is an important immune receptor, mainly expressed in immune cells and involved in the body's inflammatory and immune responses. In osteoporosis, the TLR4 signaling pathway can affect bone metabolism and remodeling through various mechanisms. Therefore, exploring the role of the TLR4 signaling pathway in osteoporosis is of great significance for the prevention and treatment of osteoporosis. Research on the TLR4 signaling pathway provides new ideas and methods for the treatment of osteoporosis. Future research should further explore the mechanism of action of the TLR4 signaling pathway, develop more therapeutic drugs that regulate the TLR4 signaling pathway, and verify their efficacy in osteoporosis through clinical trials, providing more options for clinical treatment of osteoporosis.

【Keyword】 osteoporosis; bone metabolism; Toll like receptors 4; signal pathway

Funding: High level Key Discipline Construction Project of Traditional Chinese Medicine by the State Administration of Traditional Chinese Medicine (National Medical Education Letter 2023-85); Lanzhou Youth Science and Technology Talent Innovation Project (2023-QN-12)

骨质疏松症 (osteoporosis, OP) 的病理机制是骨代谢失衡。在 OP 中, 骨形成与骨吸收失衡, 导致骨密度下降^[1]。其中, 抑制骨形成的因素包括成骨细胞活力下降、骨基质合成减少、骨钙磷代谢异常等; 而增强骨吸收的因素包括破骨细胞活性增加、骨吸收因子释放增加、内源性抑制因子减少等^[2]。免疫系统与骨骼系统之间存在密切联系。骨组织中存在多种免疫细胞, 这些细胞在维护骨稳态方面起重要作用。Toll 样受体 4 (Toll-like 4 receptor, TLR4) 是 Toll 样受体家族中的重要成员, 主要在免疫细胞中发挥作用。研究发现, TLR4 信号通路在骨代谢及重塑中具有重要作用。首先, TLR4 信号通路参与了破骨细胞的活化; 其次, TLR4 信号通路还可促进炎症因子的释放和炎症反应的发生^[3]。此外, TLR4 信号通路还可影响干细胞的分化^[4]。Wang 等^[5]研究发现, 在世界范围内, 90% 的 65 岁以上人群患有 OP; 在 OP 患者中, 45% 以上发生脊柱和髋部骨折。OP 的高发病率和高致残率已给全球公共卫生和社会经济造成了巨大负担。因此, 开发新的 OP 治疗途径和作用靶点已迫在眉睫。

1 TLR4 信号通路

1.1 组成及结构

在免疫应答中，免疫受体 TLR4 可识别细菌内毒素脂多糖（lipopolysaccharide, LPS），并启动信号通路，引发炎症反应，参与免疫应答^[6]。TLR4 信号通路的主要组成包括 TLR4 本身、配体 LPS、辅助蛋白 CD14、髓样分化蛋白-2（myeloid differentiation protein-2, MD-2）、TIR 域（Toll/interleukin-1 receptor domain, TIR 域），TIR 域又包括 1 个髓样分化原发应答基因 88（myeloid differentiation primary response 88, MyD88）依赖结构域和 1 个白细胞介素 1 受体衔接蛋白（Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN- β , TRIF）依赖结构域^[7]。TIR 域具有连接不同蛋白的重要作用，使得信号的传递更加迅速和高效。在 TIR 域中，MyD88 是重要的适配蛋白，可与 TLR4 结合，并招募下游的信号蛋白，启动炎症反应^[8]。此外，TRIF 也是重要的适配蛋白，可与 TLR4 结合，启动 MyD88，激活 NF- κ B，引发炎症反应^[9]。CD14 和 MD-2 也是 TLR4 信号通路的重要组成部分。CD14 是一种辅助蛋白，可与 LPS 结合，将其传递给 TLR4^[10]。MD-2 与 TLR4 结合后可增强其对 LPS 的识别能力，从而增强信号的转导^[11]。除上述蛋白组分外，还有一些其他辅助因子也参与其中。如活化因子受体激酶抑制剂（inhibitor of nuclear factor kappa B kinase, IKKs）和干扰素调节因子（interferon regulatory factors, IRFs）^[12]。除此之外，辅助蛋白如肿瘤坏死受体相关因子（TNF receptor associated factors, TRAFs）和 TAK 结合蛋白 1（TAK1-binding proteins, TABs）等也参与了 TLR4 信号通路的转导^[13]。

1.2 活化及调控

在 TLR4 信号通路激活的过程中，TLR4 及其相关蛋白与 LPS 等配体相互作用，触发一系列信号转导事件，最终导致炎症反应和免疫应答的启动。LPS 是革兰阴性菌细胞壁的主要组成成分，是一种特异的病原体相关分子模式（pathogen-associated molecular patterns, PAMP），可被宿主免疫系统识别并引发免疫应答。而 TLR4 信号通路的激活首先依赖于 TLR4 与其配体 LPS 的结合^[14]。在此过程中，LPS 首先与细胞表面的 CD14（巨噬细胞表面的标志性蛋白）结合，并通过 CD14 将 LPS 转移至 TLR4/MD-2 复合物上。MD-2 是 TLR4 的辅助蛋白，能够增强 TLR4 对 LPS 的亲合力和特异性。LPS 结合于 MD-2 上后，MD-2 的构象发生变化，促使 TLR4/MD-2 复合物形成活性态^[15]。一旦 TLR4 与 LPS 结合形成激活态的复合物，TLR4 可与 MD-2 形成两个对称的二聚体结构，其是信号转导的关键。TLR

4/MD-2 二聚体结构的形成可促使细胞质内结构域得以空间重构,并在信号转导初期发挥重要作用。通过这种方式,TLR4 能够迅速识别外源病原体 LPS 并启动下游的信号转导^[16]。

激活的 TLR4/MD-2 复合物能够启动 2 个主要通路:MyD88 依赖性通路和 TRIF 依赖性通路。在 MyD88 依赖性通路中,激活的 TLR4/MD-2 复合物能够与适应性结构的蛋白质结合,这种相互作用可激活一系列下游信号分子,包括 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinase, IRAK) 和 TRAF6 等。通过 IRAK-TRAF6 复合体的形成,信号可进一步传递至 NF- κ B 和 MAPKs 途径,促进炎症因子和免疫相关基因 (如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等) 的转录和表达,加剧炎症反应^[17]。在 TRIF 依赖性通路中,TLR4/MD-2 复合物能够与 TRIF 蛋白结合,进而激活下游的信号转导。TRIF 的激活可引发 TANK 结合激酶 1 (TANK-binding kinase, TBK1) 和 IKKi 磷酸化,最终导致 IRF3 激活^[18]。IRF3 通过核转位促使干扰素 (interferon, IFN) 诱导基因表达,加剧炎症反应和免疫应答。通过上述信号转导途径的激活,TLR4 信号通路最终引发一系列炎症反应,包括启动炎症基因的转录和表达,促进炎症细胞 (如巨噬细胞、树突状细胞等) 的激活和细胞因子的释放等^[19]。上述步骤紧密相连、相互影响,共同构成了 TLR4 信号通路激活的整个过程。

在机体内,为维持免疫稳态和防止过度炎症反应引发疾病,存在多种负向调控因子、微小 RNA (microRNA, miRNA) 以及负向调节蛋白等物质,可有效地调节 TLR4 信号通路的活化程度和炎症反应的严重程度^[20]。单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 能够与 C-C 趋化因子受体 2 (C-C chemokine receptor type 2, CCR2) 结合,抑制 TLR4 信号通路的活化^[21]。IL-1 受体相关蛋白 (IL-1 receptor accessory protein, IL-1RAcP) 能够与 TLR4/MD-2 复合物相互作用,抑制 TLR4 信号通路的激活,减弱炎症反应的程度^[22]。细胞因子信号转导抑制蛋白 (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 家族成员 (SOCS1、SOCS3 等) 通过负调节 JAK-STAT 信号通路,抑制免疫细胞激活后的炎症因子产生,从而减弱 TLR4 信号通路引发的炎症反应^[23]。miRNA 在调控基因表达和信号通路活性中发挥重要作用。其中,miR-146a 能够通过负向调控 TLR4 信号通路中的 NF- κ B 信号通路,抑制炎症因子的表达;通过靶向调控 IRAK1 和 TRAF6 等信号分子,有助于维持炎症平衡^[24]。miR-155 能够靶向调控多个炎症因子的表达,影响炎症反应程度。在某些情况下,miR-155 也可作为负调控因子,调控 TLR4 信号通路的活化^[25]。

2 调节 TLR4 信号通路促进骨形成

TLR4 在骨骼生物学中发挥重要作用，特别是在骨形成过程中。TLR4 信号通路通过调控多种途径，诱导成骨细胞增殖、分化和矿化等，参与骨形成相关生物学过程。Osterix 是一种成骨细胞特异性转录因子，在骨骼发育过程中扮演关键角色^[26]。Cui 等^[27]研究表明，调节 TLR4 信号通路可促进 Osterix 的表达，从而促进成骨细胞的分化和骨形成过程。具体而言，TLR4 信号通路被抑制后，继而降低 NF- κ B 信号通路活性，进而促进 Osterix 的转录和表达。Osterix 在成熟骨细胞中的表达水平与骨形成程度密切相关，TLR4 信号通路通过调控 Osterix 的表达，可直接影响骨形成过程。骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs）是能够向成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞等多种细胞系分化的多能细胞^[28]。Shen 等^[29]研究发现，调节 TLR4 信号通路可促进 BMSCs 的增殖和分化。具体而言，调控 TLR4 信号通路可诱导 BMSCs 向成骨细胞分化，从而增加新骨组织的形成。此外，TLR4 信号通路还可抑制 BMSCs 向脂肪细胞分化的能力，从而减少脂肪细胞的形成，进一步促进骨形成过程。成熟骨细胞是构建骨骼的主要细胞类型，其主要功能是合成和分泌骨基质，从而促进骨矿化的进行。Yu 等^[30]研究表明，TLR4 信号通路可促进骨细胞的矿化。具体而言，TLR4 信号通路被干预调控后，可促进骨细胞中矿化相关基因碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein, BMP）等的表达，进而促进骨基质的合成和沉积，从而促进骨矿化的进行。除直接影响骨细胞的增殖、分化和矿化外，TLR4 信号通路还可间接调控骨形成相关因子的表达。研究发现，TLR4 信号通路可促进成骨相关因子 Runx2 等的表达^[31]。深入研究 TLR4 信号通路在骨形成中的作用机制，不仅增进对骨生物学的理解，还有助于开发新的治疗策略和药物。

3 调节 TLR4 信号通路抑制骨吸收

在骨吸收过程中，TLR4 信号通路也扮演重要角色，抑制该信号通路可能对预防和治疗 OP 具有潜在治疗效果。在骨吸收过程中，TLR4 信号通路的激活可通过多种方式促进炎症反应^[32]。Liang 等^[33]研究表明，TLR4 信号通路的激活能够诱导炎症细胞（如单核细胞、巨噬细胞等）释放炎症因子，如 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6，这些炎症因子可直接作用于成骨细胞，促进骨吸收的进行。此外，TLR4 信号通路的激活还可诱导破骨细胞的分化和活化，增强其对骨组织的吸收。因此，抑制 TLR4 信号通路的激活有助于减少炎症因子的释放，减轻骨吸收的进程^[34]。由于 TLR4 信号通路的激活依赖于 MyD88 依赖性途径和 TRIF 依赖性途径，

因此抑制这些信号通路的关键因子可有效抑制 TLR4 信号转导的进行。研究表明,抑制 MyD88、TRIF 等信号分子的表达或功能可有效地减轻 TLR4 信号通路的激活,从而抑制炎症因子的产生和破骨细胞的活化,降低骨吸收的发生^[35]。炎症因子在骨吸收过程中发挥至关重要作用,因此抑制炎症因子的产生和释放对于阻止骨吸收具有重要意义^[36]。Yan 等^[37]研究发现,通过抑制 TLR4 信号通路可有效降低 TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子的产生,降低破骨细胞活性,延缓骨吸收进程。

4 调节 TLR4 信号通路的治疗策略

目前多种靶向 TLR4 信号通路的药物被研发,这些药物可通过不同机制抑制信号通路的激活,包括 TLR4 拮抗剂、TLR4 信号转导抑制剂、MyD88 或 TRIF 抑制剂等。上述药物可有效抑制炎症因子的产生和释放,减缓 OP^[38]。查涛等^[39]研究发现,利拉鲁肽可改善 OP 大鼠血清中的炎症因子水平,提高 OP 大鼠的骨密度,其作用机制可能与抑制 TLR4/MyD88 通路相关。邓惠成^[40]研究发现,吡那地尔可有效延缓绝经后 OP 的进展,其机制是调控去卵巢大鼠骨髓间充质干细胞中的 TLR4 受体。殷豪等^[41]从米糠中分离出了一种分子量为 10 02.6Da、含有 8 个氨基酸的短肽,这种生物活性肽可调控 TLR4 信号通路,改变其成骨成脂分化命运,延缓 OP 进程。张洪然等^[42]研究发现,摄入熊果酸可有效改善酒精性 OP,其机制是抑制 TLR4 信号通路,减轻机体炎症反应,进而改善因饮酒导致的高骨转换状态,进而保护骨组织。此外,一些中药单体也被发现具有抑制 TLR4 信号通路的作用,如银杏叶、淫羊藿总黄酮、黄芩甙、秋水仙碱等。詹兴洪等^[43]研究发现,银杏叶提取物可通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路而改善 OP 大鼠的氧化应激,抑制骨吸收,调节机钙离子和镁离子水平,进而延缓 OP。张冬雪等^[44]研究发现,淫羊藿总黄酮联合骨营养剂可通过协同抑制 TLR4/PI3K/AKT 信号通路,进而缓解大鼠的 OP 症状。李博等^[45]研究发现,鹿茸多肽能够通过 TLR4 信号通路抑制骨髓巨噬细胞分化为破骨细胞,抑制骨吸收,改善 OP。综上所述,抑制 TLR4 信号通路可能是促进骨形成、抑制骨吸收的一种有效策略。通过靶向信号通路、调节炎症因子的产生和释放、抑制 NF- κ B 的活化等多种途径,可有效地抑制 TLR4 信号通路的激活,减轻 OP。未来研究应继续深入探讨 TLR4 信号通路在骨代谢中的作用,开发更多有效的治疗策略,为预防和治疗骨吸收性疾病提供更多科学依据。

5 小结与展望

OP 作为一种常见的骨代谢疾病，严重影响患者的生活质量和健康。TLR4 信号通路在 OP 的发生发展中发挥重要作用，本文对 TLR4 信号通路在 OP 中的作用机制进行探讨，从 TLR4 信号通路的组成及结构、激活及调控、对骨形成和骨吸收的作用，以及其与相关信号通路之间的关系等方面进行了详细的阐述。

TLR4 信号通路在 OP 进展中具有双重作用，既可促进 OP 的发展，也可对其进行治疗。对于 TLR4 信号通路在 OP 中的作用，虽然目前开展了深入研究，但仍存在许多问题有待进一步探讨和解决。首先，对于 TLR4 信号通路在 OP 中的具体调控机制和作用靶点尚不清楚，有待深入研究；其次，现有研究多集中于动物模型上，缺乏足够的临床数据支撑。因此，亟待开展更多临床研究，验证动物实验结果在人类中的适用性。此外，现有研究方法和技术也存在一定的局限性，需引入更先进的技术手段，如基因编辑技术和靶向治疗等，以深入研究 TLR4 信号通路的作用机制。期待未来 TLR4 信号通路在 OP 中的作用机制研究会取得更大进展，为预防和治疗 OP 提供更有效的策略和方法。

作者贡献：张倩负责论文选题和初稿撰写；王海东负责项目管理和人员组织；杨会军负责论文修订；金芳梅负责论文审核；阚丽丽负责论文校对；白松松负责论文的解释工作。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Qin Y, Yang X, Ning Z. Causal roles of educational duration in bone mineral density and risk factors for osteoporosis: a Mendelian randomization study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2024 May 2;25(1): 345.
- [2] Chen FP, Lin YC, Lin YJ, et al. Relationship between Serum 25-hydroxyvitamin D and Bone Mineral Density, Fracture Risk, and Bone Metabolism in Adults with Osteoporosis/Fractures. *Endocr Pract.* 2024 Apr 29: S1530-891X(24)00503-2.
- [3] Emami Meybodi SM, Moradi Moraddahande F, Dehghani Firoozabadi A. Immunogenic cell death mediated TLR3/4-activated MSCs in U87 GBM cell line. *Heliyon.* 2024 Apr 22;10(9): e29858.
- [4] Gitlin AD, Maltzman A, Kanno Y, et al. N4BP1 coordinates ubiquitin-dependent crosstalk within the I κ B kinase family to limit Toll-like receptor signaling and inflammation. *Immunity.* 2024 Apr 26: S1074-7613(24)00209-7.

- [5] Wang K, Wu J, Deng M, et al. Associations of healthy eating index-2015 with osteoporosis and low bone mass density in postmenopausal women: a population-based study from NHANES 2007-2018. *Front Nutr.* 2024 Apr 17;11: 1388647.
- [6] Guo C, Ruan J, Li Z, et al. Cadmium promoted LPS-induced inflammation through TLR4/I κ B α /NF κ -B signaling by increasing ROS-mediated incomplete autophagy. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2024 May 1;278: 116405.
- [7] Chen P, Guo Z, Lei J, et al. Pomegranate polyphenol punicalin ameliorates lipopolysaccharide-induced memory impairment, behavioral disorders, oxidative stress, and neuroinflammation via inhibition of TLR4-NF- κ B pathway. *Phytother Res.* 2024 May 2.
- [8] Kashiwakura JI, Matsuda T. [Understanding New Regulatory Mechanism of TCR Signal Transduction]. *Yakugaku Zasshi.* 2024;144(5): 497-501.
- [9] Shaukat A, Rajput SA, Ali M, et al. Therapeutic administration of Luteolin protects against Escherichia coli-derived Lipopolysaccharide-triggered Inflammatory Response and Oxidative Injury. *Acta Trop.* 2024 Apr 29: 107236.
- [10] Han L, Tang K, Fang XL, et al. Kuicolong-yu enema decoction retains traditional Chinese medicine enema attenuates inflammatory response ulcerative colitis through TLR4/NF- κ B signaling pathway. *World J Gastrointest Surg.* 2024 Apr 27;16(4): 1149-1154.
- [11] Huang Y, Jiang C, Liu X, et al. Melatonin suppresses TLR4-mediated RSV infection in the central nervous cells by inhibiting NLRP3 inflammasome formation and autophagy. *J Cell Mol Med.* 2024 May;28(9): e18338.
- [12] Ami D, Franco AR, Artusa V, et al. Vibrational spectroscopy coupled with machine learning sheds light on the cellular effects induced by rationally designed TLR4 agonists. *Talanta.* 2024 Apr 17;275: 126104.
- [13] Ohno R, Mainka M, Kirchhoff R, et al. Sterol Derivatives Specifically Increase Anti-Inflammatory Oxylin Formation in M2-like Macrophages by LXR-Mediated Induction of 15-LOX. *Molecules.* 2024 Apr 12;29(8): 1745.
- [14] Wu J, Huang H, Gong L, et al. A Flavonoid Glycoside Compound from *Siraitia grosvenorii* with Anti-Inflammatory and Hepatoprotective Effects In Vitro. *Biomolecules.* 2024 Apr 7;14(4): 450.
- [15] Yokosawa T, Miyagawa S, Suzuki W, et al. The E3 Ubiquitin Protein Ligase LINCR Amplifies the TLR-Mediated Signals through Direct Degradation of MKP1. *Cells.* 2024 Apr 15;13(8): 687.
- [16] Persaud AT, Khela J, Fernandes C, et al. Virion-incorporated CD14 enables HIV-1 to bind LPS and initiate TLR4 signaling in immune cells. *J Virol.* 2024 Apr 25: e0036324.

- [17] Wang N, Li C, Gao X, et al. Co-exposure to lead and high-fat diet aggravates systemic inflammation in mice by altering gut microbiota and the LPS/TLR4 Pathway. *Metallomics*. 2024 Apr 24; mfae022.
- [18] Zhang L, Xu F, Yang Y, et al. PM_{2.5} exposure upregulates pro-inflammatory protein expression in human microglial cells via oxidant stress and TLR4/NF- κ B pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2024 Apr 23;277: 116386.
- [19] Wan Z, Wang X, Fu Z, et al. Toll-like receptor activation regulates the paracrine effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on reversing osteoarthritic phenotype of chondrocytes. *Mol Biol Rep*. 2024 Apr 20;51(1): 550.
- [20] Wu X, Li L, Jinhabure, et al. Radix Sophorae Flavescens of *Sophora flavescens* Aiton inhibits LPS-induced macrophage pro-inflammatory response via regulating CFHR2 expression. *J Ethnopharmacol*. 2024 Apr 17: 118210.
- [21] Zhu R, Zhang Y, He W, et al. Wogonoside alleviates microglia-mediated neuroinflammation via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling axis after spinal cord injury. *Eur J Pharmacol*. 2024 Apr 16;973: 176566.
- [22] He J, He Z, Wang H, et al. Caffeic acid alleviates skeletal muscle atrophy in 5/6 nephrectomy rats through the TLR4/MYD88/NF- κ B pathway. *Biomed Pharmacother*. 2024 May;174: 116556.
- [23] Hildebrand D, Metz-Zumaran C, Jaschkowitz G, et al. Silencing SOCS1 via Liposome-Packed siRNA Sustains TLR4-Ligand Adjuvant. *Front Immunol*. 2019 Jun 4;10: 1279.
- [24] Samy AM, Kandeil MA, Sabry D, et al. Exosomal miR-122, miR-128, miR-200, miR-298, and miR-342 as novel diagnostic biomarkers in NAFL/NASH: Impact of LPS/TLR-4/FoxO3 pathway. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2024 Apr;357(4): e2300631.
- [25] Stefik D, Vranic V, Ivkovic N, et al. Potential Impact of Polymorphisms in Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7, 9, miR-146a, miR-155, and miR-196a Genes on Osteoarthritis Susceptibility. *Biolog y (Basel)*. 2023 Mar 16;12(3): 458.
- [26] Zhang Y, He X, Wang K, et al. Irisin alleviates obesity-induced bone loss by inhibiting interleukin 6 expression via TLR4/MyD88/NF- κ B axis in adipocytes. *J Adv Res*. 2024 Apr 16: S2090-1232(24)00156-5.
- [27] Cui H, Li J, Li X, et al. TNF- α promotes osteocyte necroptosis by upregulating TLR4 in postmenopausal osteoporosis. *Bone*. 2024 May;182: 117050.
- [28] 肖豪, 黄福锦, 黄夏荣, 等. 脉冲电磁场抑制骨质疏松大鼠骨髓间充质干细胞自噬的机制研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(10): 1351-1357.

- [29] Shen X, Lan C, Lin Y, et al. Suppression of TLR4 prevents diabetic bone loss by regulating FTO-mediated m⁶A modification. *Int Immunopharmacol*. 2023 Sep;122: 110510.
- [30] Yu YF, Yao PQ, Wang ZK, et al. MiR-137 promotes TLR4/NF- κ B pathway activity through targeting KDM4A, inhibits osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells and aggravates osteoporosis. *J Orthop Surg Res*. 2023 Jun 21;18(1): 444.
- [31] Chen H, Zheng Q, Lv Y, et al. CUL4A-mediated ZEB1/microRNA-340-5p/HMGB1 axis promotes the development of osteoporosis. *J Biochem Mol Toxicol*. 2023 Aug;37(8): e23373.
- [32] 李伟, 项芬芬, 陈思萍, 等. Asprosin 在 2 型糖尿病合并骨质疏松患者中的变化及其与 TLR4/JNK/IL-1 β 通路的关系[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(01): 32-36.
- [33] Liang B, Shen X, Lan C, et al. Glycolipid toxicity induces osteogenic dysfunction via the TLR4/S100B pathway. *Int Immunopharmacol*. 2021 Aug;97: 107792.
- [34] Wang J, Chen J, Zhang B, et al. IL-6 regulates the bone metabolism and inflammatory microenvironment in aging mice by inhibiting Setd7. *Acta Histochem*. 2021 Jul;123(5): 151718.
- [35] Xie H, Cao L, Ye L, et al. The miR-1906 mimic attenuates bone loss in osteoporosis by down-regulating the TLR4/MyD88/NF- κ B pathway. *Physiol Int*. 2021 Nov 6;107(4): 469-478.
- [36] 田峰, 涂来勇, 张恩丰, 等. 鸢尾素抑制炎症因子表达促成骨分化改善糖尿病小鼠骨代谢的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(04): 511-516.
- [37] Yan N, Wen DS, Zhao YR, et al. Epimedium sagittatum inhibits TLR4/MD-2 mediated NF- κ B signaling pathway with anti-inflammatory activity. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Nov 13;18(1): 303.
- [38] Zhang D, Liang J, Qu S, et al. Metabolomics and pharmacodynamic analysis unveil the therapeutic role of icaritin on osteoporosis rats. *J Pharm Biomed Anal*. 2024 Apr 15;241: 115979.
- [39] 查涛, 高梅红, 王松华. 利拉鲁肽对糖尿病骨质疏松症大鼠骨密度和胰岛素抵抗的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(18): 2659-2663.
- [40] 邓惠成. 吡那地尔激活 TLR4 改善大鼠骨质疏松的作用机制研究[D]. 右江民族医学院, 2023.
- [41] 殷豪. 米糠来源生物活性肽改善骨质疏松症的功效与机制研究[D]. 中南大学, 2023.
- [42] 张洪然, 刘梦, 孙悦, 等. 熊果酸对酒精性骨质疏松大鼠的骨保护作用[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(04): 344-352.
- [43] 詹兴洪, 章国荣, 罗鸿波, 等. 银杏叶提取物基于 TLR4/NF- κ B 通路对骨质疏松大鼠的干预效果及作用机制[J]. *河北医药*, 2024, 46(02): 219-222.
- [44] 张冬雪, 曲帅, 王明月, 等. 淫羊藿总黄酮联合骨营养剂抗骨质疏松作用探讨[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(12): 1797-1804.

[45] 李博.鹿茸多肽通过 TLR4 信号通路抑制破骨细胞生成和骨吸收[D].吉林：吉林大学，2021.

（收稿：2024-07-14 录用：2024-11-04）

（本文编辑：李玉乐）

中国知网