

• 综 述 •

Toll 样受体 4 在银屑病发病中的研究进展*

余铸伟¹, 吴燕瑜², 黄东北², 胡初向², 李晓睿^{1,2△}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院皮肤科, 上海 200032; 2. 上海中医药大学附属龙华医院江西医院皮肤科, 江西 南昌 330006)

[摘要] 银屑病(PSO)是临床常见慢性炎症性皮肤病之一。遗传、环境、免疫等多种因素都可诱发或加重 PSO,但其发病机制至今仍未完全明确。研究表明,免疫失衡与 PSO 密切相关,巨噬细胞、树突状细胞、角质形成细胞、中性粒细胞和 T 淋巴细胞等都参与了 PSO 的发病。这些参与 PSO 发病的免疫细胞分泌的细胞因子相互影响并构成了一个复杂的炎症网络,持续影响患者正常皮肤细胞的生长和分化,导致 PSO 典型皮损的出现。Toll 样受体 4 属于模式识别受体家族,可以通过识别脂多糖或细菌内毒素激活炎症通路造成炎症因子的产生,进而引发炎症反应的发生与发展。该文主要阐述 Toll 样受体 4 在 PSO 发病机制中的研究进展,为 PSO 的靶向治疗提供思路。

[关键词] Toll 样受体 4; 银屑病; 信号通路; 炎症因子; 免疫; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.02.032

中图法分类号:R758.63

文章编号:1009-5519(2026)02-0417-05

文献标识码:A

Research progress of Toll-like receptor 4 in the pathogenesis of psoriasis*

YU Zhuwei¹, WU Yanyu², HUANG Dongbei², HU Chuxiang², LI Xiaorui^{1,2△}

(1. Department of Dermatology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2. Department of Dermatology, Jiangxi Hospital Affiliated to Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[Abstract] Psoriasis(PSO) is one of the common chronic inflammatory skin diseases in clinic. Many factors such as genetics, environment and immunity can induce or aggravate PSO, but its pathogenesis is still not completely clear. Studies have shown that immune imbalance is closely related to PSO. Macrophages, dendritic cells, keratinocytes, neutrophils and T lymphocytes are all involved in the pathogenesis of PSO. These cytokines secreted by immune cells involved in the pathogenesis of PSO interact and form a complex inflammatory network that continuously affects the growth and differentiation of normal skin cells in patients, leading to the emergence of typical lesions of PSO. Toll-like receptor 4 belongs to the family of pattern recognition receptors, which can activate the inflammatory pathway by recognizing lipopolysaccharide or bacterial endotoxin to produce inflammatory factors, and then trigger the occurrence and development of inflammatory reactions. This article mainly expounds the research progress of toll-like receptor 4 in the pathogenesis of PSO, and provides ideas for the targeted therapy of PSO.

[Key words] Toll-like receptor 4; Psoriasis; Signaling pathway; Inflammatory factors; Immunity; Review

银屑病(PSO)是一种临床常见的慢性、炎症性皮肤病,其特征表现为覆以银白色鳞屑的红色斑块,边界清楚,可伴瘙痒不适,头皮、肘底、腰膝、小腿等部位常常受累^[1]。有研究表明,全球约有占总人口 2%的

PSO 患者正受到这一疾病的困扰,仅我国就有超过 600 万的 PSO 患者^[2]。尽管 PSO 的发病机制尚未完全明确,但免疫失衡被视为 PSO 发病的一个重要原因^[3]。固有免疫及适应性免疫都在 PSO 发病过程中

* 基金项目:江西省卫生健康委科技计划项目(202510440)。

△ 通信作者, E-mail: xiaorui_li@126.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251226.1127.004\(2025-12-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20251226.1127.004(2025-12-26))

发挥了非常重要的作用^[4]。Toll 样受体 4(TLR4)是一种重要的模式识别受体,在角质形成细胞中能够表达功能性 TLR4/CD14 复合物^[5],在 PSO 患者表皮全层和外周血单核细胞中表达量均显著增加^[6]。现将 TLR4 与 PSO 相关研究进展进行综述,旨在为 PSO 的靶向治疗提供思路。

1 Toll 样受体(TLRs)概述

1.1 TLRs 的结构与功能

TLRs 属于模式识别受体家族,是一种信号传感器。作为一种跨膜蛋白,TLRs 的结构由胞外富亮氨酸重复序列(LRR)、跨膜区域(TM)和胞内信号运输抑制剂响应蛋白(TIR)三部分组成,其胞内 TIR 结合域能够与髓样分化因子 88(MyD88)相结合,进而通过结合白细胞介素(IL)-1 受体关联激酶 4(IRAK4)支架与 IRAK1 和 IRAK2 连接,再通过 E3 泛素连接酶募集肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6(TRAF6),进而激活下游 NF- κ B 途径、MAPK 途径或通过 TAK1-IKK- β 轴促进 IFN 调节因子 5(IRF5)的激活^[7-9]。

1.2 Toll 样受体的种类与分布

根据不同的表达或定位,在人体内有 10 种不同的 Toll 样受体,在小鼠体内则有 12 种^[10]。不同的 TLRs 能够识别不同的 DAMP 或 PAMP,其中 TLR1 和 TLR2 主要表达在巨噬细胞和树突状细胞表面,形成异二聚体,可识别与微生物有关的产物,如组成细菌细胞壁的重要物质肽聚糖等。TLR2 还能与 TLR6 共同作用参与识别来自真菌、细菌或病毒的 PAMP。TLR3 主要分布在内质网和细胞内膜上,参与识别与病毒复制周期有关的双链 RNA。TLR4 主要分布在巨噬细胞、树突状细胞、上皮细胞和内皮细胞表面,主要识别脂多糖(LPS)并作出进一步响应。TLR5 主要在肠道黏膜、肺或皮肤等上皮细胞膜上表达,通过识别细菌鞭毛蛋白参与免疫防御。TLR7 和 TLR8 在细胞内受体和溶酶体膜上表达,能识别病毒单链 RNA。TLR9 则可以识别细菌 DNA 结构中的非甲基化 CpG 双核苷^[11]。

1.3 与 TLR4 相关的信号通路

作为 Toll 样受体家族的重要成员,TLR4 被认为与巨噬细胞和中性粒细胞的活化过程密切相关^[12-13],并在炎症、感染和癌症过程中扮演着重要角色^[14]。TLR4 主要识别 LPS 并作出进一步响应,进而促进炎症因子的分泌与中性粒细胞的活化和迁移。TLR4 识别 LPS 的转导途径分为依赖 MyD88 和非依赖 MyD88 的 2 个途径^[15]。在依赖 MyD88 通路中,被 LPS 激活的 TLR4 在质膜中与第一对接头含 Toll 白介素 1 受体域衔接蛋白(TIRAP)和 MyD88 相互作用,TLR4 结合的 TIRAP 募集 MyD88,MyD88 进一步结合 IRAK1 和 IRAK2,形成 Myddosome^[16],进而与 TRAF6 相互作

用,激活下游的 NF- κ B、MAPK 和 IRF5 通路^[17]。非依赖 MyD88 通路则依赖 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TRIF)与 TRAF6 相互作用^[18]。这 2 种通路途径都可导致 NF- κ B 激活,而 NF- κ B 途径的早期激活又能够诱导下游炎症因子的产生,引发角质形成细胞、树突状细胞、巨噬细胞、粒细胞和 T 细胞等的活化,加重疾病炎症反应。

2 TLR4 与 PSO 的发病

2.1 TLR4 与 PSO 发病的相关性

不同于其他 TLRs,健康人皮肤角质形成细胞中很难检测到 TLR4 的表达,而在 PSO 患者中 TLR4 则高表达^[19]。有研究表明,TLR4 在 PSO 的发病机制中发挥重要作用。SMITH 等^[20]使用 Sequenom iPLEX Gold 平台在包括确诊 PSO 关节炎和早发型 PSO 的 2 826 例英国慢性斑块型 PSO 患者中成功对 20 个 SNP 进行基因分型,并观察到 TLR4 的错义变异 rs4986790 (Asp229Gly)与斑块型 PSO 存在显著关联,表明 TLR4 的功能变异和内含子变异与 PSO 具有相关性。PANZER 等^[21]通过对 PSO 患者和对照受试者的皮肤样本进行检测后发现,在正常皮肤的基底层中表达的 TLR4 在患者皮肤的棘层和颗粒层也是增加的。GARCIA-RODRIGUEZ 等^[22]在对 21 例重度 PSO 患者外周血单核细胞中 TLR2/4 基因表达的变化进行评估后,发现与对照组相比,观察组 TLR4 基因表达明显增加。此外,SEUNG 等^[23]通过免疫组化染色法检测发现 TLR4 在点滴状 PSO 中的表达高于斑块状 PSO 和正常皮肤,并由此推断 TLR4 可能与 PSO 的发病机制有关。

2.2 TLR4/NF- κ B 对 miRNAs 的调节作用

PSO 发病过程被认为与 PSO 相关等位基因编码的角质形成细胞自身抗原的暴露有一定的关系,当机体组织或细胞受到损伤或感染后,TLR4 识别 DAMP 或 PAMP,进而激活下游 NF- κ B 信号通路,从而加重炎症反应^[8]。MicroRNA 是一类小的内源性单链非编码 RNA,能够通过互补碱基配对与特定靶标 mRNA 的 3'非翻译区结合,导致 mRNA 降解和翻译抑制。有研究表明,TLR4/NF- κ B 对 miRNAs 的炎症反应有负向调节作用^[24-25]。YE 等^[26]通过对 HaCaT 细胞进行体外 PSO 研究,发现角质形成细胞增殖能够被 miR-489-3p 所抑制。同时,该研究确定了 miR-489-3p 能够与 TLR4 的 3'UTR 结合,从而下调其表达能力,通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路使得肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IFN- γ 和 IL-22 等促炎细胞因子的表达受影响,从而减轻病情或延缓疾病进展。此外,LI 等^[27]通过对对照组和 PSO 组患者的血样进行采集、分离和获得 CD14 单核细胞进行培养,在慢病毒转染 miR-155 沉默后对其功能进行评估。结果表明,miR-155

表达水平的增加通过 TLR4 通路可导致 PSO 中 CD14 单核细胞介导的炎症和氧化,相较于正常对照 CD14 单核细胞,PSO 患者 CD14 单核细胞中 miR-155、NF- κ B 和 NF- κ B-p65、TLR4、MyD88 和 IL-6、TNF- α 表达水平均有升高,而抑制 miR-155 可降低 TLR4 及其下游信号分子的表达水平。

3 PSO 中 TLR4 激活的下游通路的相关研究

3.1 TLR4/MyD88/NF- κ B 依赖性信号通路 MyD88 是 TLR 信号转导途径中重要的接头蛋白,除 TLR3 外所有 TLR 都依赖于 MyD88 与 IRAKs 复合物相互作用^[28]。在 MyD88 非依赖性信号通路中,TLR4 需要 TRIF 相关接头分子(TRAM)来激活与 TRAF3 和 TRAF6 相互作用的 TRIF,TRAF6 和受体相互作用蛋白 1 的激活会导致 NF- κ B 的核易位^[29]。Hippo 通路中的关键蛋白 MST1 是哺乳动物 STE20 蛋白激酶家族的成员,TANG 等^[30]通过对 37 例 PSO 患者的皮肤样本进行分析发现在病变皮肤中 MST1 和 T 细胞的数量均有升高,并且在活化的 T 细胞中 MST1 水平上调,进而通过构建细胞,发现敲低 TLR4 能够逆转 MST1 对 T 细胞活化的影响,表明 TLR4 能够通过 NF- κ B 通路,影响 IL-1 β 、IL-6、IL-23 等促炎因子分泌,从而干预 Th17 的分化和效应功能的维持,且 MST1 可以部分通过 TLR4-NF- κ B 通路调节 PSO 中 Th17 的激活。

中性粒细胞外陷阱(NET)是由解凝的 DNA、组蛋白和颗粒蛋白组成的大型网状结构。SHAO 等^[31]发现,在 NET 刺激的角质形成细胞中 TLR4 的表达上调了 4 倍以上,并且在 IMQ 小鼠模型中,TLR4/MyD88/NF- κ B 依赖性信号通路在角质形成细胞中被 NET 异常激活,抑制 TLR4 功能可改善体内 NET 加剧的皮肤炎症。活化的角质形成细胞和中性粒细胞能够分泌脂质运载蛋白 2(LCN2),作为 TLR4/IL-36R 下游的关键炎症因子,LCN2 则能够参与并维持 NET 的炎症反应。WU 等^[32]发现,薯蓣皂苷元能够通过 TLR4/Myd88 信号通路抑制 HaCaT 细胞中 LPS 引发炎症,并下调 TNF- α 诱导的 HaCaT 细胞中 IL-6 和 IL-8 的表达,由此可以减轻 PSO 小鼠的炎症细胞浸润和促炎细胞因子的血清水平。

3.2 TRIF 依赖性通路 TLR4 能够通过 TRIF 依赖性通路激活干扰素 IFN- β ^[33]。YAMAMOTO 等^[34]应用基因靶向技术构建了 TRIF 相关适配器分子 TRAM 缺陷小鼠,该小鼠在 TLR3 和 TLR4 信号通路中均缺乏 MyD88 独立通路的激活^[35-36]。巨噬细胞能够以剂量依赖的方式对 LPS 刺激产生 TNF、IL-6 和 IL-12 的 p40 亚基,而在 LPS 刺激 TRAM 缺陷的巨噬细胞中则明显弱于野生型,并且在 TRAM 缺陷的巨噬细胞中 MAPK 和 NF- κ B 的激活会随时间推

移而逐渐消失,表明 TRAM 对 TLR4 介导的 MyD88 非依赖性信号通路是至关重要的。

4 靶向抑制 TLR4 可减轻 PSO 表现

肥大细胞(MC)能够通过与 T 细胞、角质形成细胞、脂肪细胞和感觉神经元等多种细胞的相互作用影响 PSO 的发生与发展^[37]。WEST 等^[38]通过对 208 个已鉴定的瘙痒相关基因分析,发现 TLR4 在受累皮肤的 MC 中上调,并且通过 TLR4 激活 MCs 释放的细胞因子如 TNF- α 、IL-6 和 IL-17A,作用于神经系统并促进疼痛或慢性瘙痒。KIM 等^[39]发现,采用 TLR4 抑制剂处理 RBL-2H3 MC 可降低 LPS 诱导的 IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 的 mRNA 表达,减轻患有慢性瘙痒的大鼠的抓挠行为。

ACHEK 等^[40]通过建造 PSO 小鼠模型验证了源自 TIRAP 核心 β 片的渗透蛋白偶联小肽通过 MyD88 和 TRIF 依赖性途径阻断 TLR4 介导的细胞因子产生,从而减轻小鼠 PSO 样皮炎表现。含衔接蛋白的 TIR 结构域 TIRAP 能够通过 α C 和 α D 螺旋与其他含有 TIR 结构域的衔接子相互作用。SHAH 等^[41]据此设计了 TLR 抑制剂 MIP2,MIP2 消除了小鼠和人类细胞系中 MyD88 和 TRIF 依赖性 LPS 诱导的 TLR4 信号传导,并在 PSO、系统性红斑狼疮、非酒精性脂肪性肝炎和败血症模型中显示出治疗潜力。

5 TLR4 抑制剂的研究进展与应用前景

5.1 TLR4 抑制剂在炎症性疾病中的应用 TLR4 通路的过度激活可促进 LPS 与 TLR4-MD2 复合物的结合,驱动 NF- κ B 与 IRF3 双信号轴的活化,进而促进 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等炎症因子暴发,在多种炎症性疾病中发挥核心作用^[42]。天然及合成 TLR4-MD2 拮抗剂(如 AVR25、Licochalcone A、姜黄素衍生物等)在急性肺损伤等炎症性疾病中具有较好的疗效,其中 Eritoran、ApTOLL 等已进入 II 期临床试验。然而,尽管针对 TLR4 抑制剂的临床试验已在类风湿性关节炎、自身免疫性肝炎和脓毒症等疾病中已广泛开展,但其在皮肤疾病领域的相关探索仍尚显不足^[43]。

5.2 TLR4 抑制剂在皮肤疾病中的治疗潜力 TLR4 特异性抑制剂 TAK-242 能够与 TLR4 的胞内结构域特异性结合,抑制 LPS 诱导的炎症介质的产生。IL36RN 基因突变是 PSO 相关脓疱性皮疹发病机制的基础,FUKUSHIMA 等^[44]在 IL36RN^{-/-}突变小鼠模型中发现 IL36RN^{-/-}突变同样能够通过上调炎性细胞因子调节 Tip-DC,促进 IL-17A 浸润,加剧皮肤炎症表现,而 TAK-242 则能够抑制 Tip-DC 细胞表面的 TLR4 表达,从而阻断该通路,缓解炎症状态。CHO 等^[45]的研究表明,腹腔注射 TAK-242 能够消除固定应激相关的瘙痒,并在 TLR4-KO 小鼠

中证实了 TLR4 在此过程中的重要作用。近年来,研究者也开始探索天然抑制剂与 TLR4 特异性抑制剂的联合治疗。LIU 等^[6]发现 TLR4 是天然化合物 Geniposide 的关键作用靶点,其作用与 TAK-242 相似,并且与 TAK-242 联合治疗能够使 HaCaT 细胞中 TLR4 进一步下降,提示二者靶向 TLR4 的不同结构域,为 TLR4 靶向治疗皮肤病提供了新的策略。

6 小结与展望

近年来,PSO 的治疗逐步进入生物制剂与小分子药物时代。小分子药物具有靶向细胞内目标分子、疗效确切、安全性好、服用方便等优点。目前,该类药物的治疗靶点主要集中在磷酸二酯酶 4、Janus 激酶 1~3、酪氨酸激酶 2、维甲酸相关孤核受体、芳香烃受体等上,但单一路径抑制易引发代偿性耐药。TLRs 与 PSO 的发病关系密切,以往研究多以细胞内 TLR 如 TLR7、TLR9 等为主,而细胞表面 TLR 如 TLR4 在类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、系统性硬化症、干燥综合征、多发性硬化症和自身免疫性糖尿病等自身免疫性疾病发病机制中也发挥着重要作用。TLR4 调控下的 PSO 相关生物标志物表达为探索 PSO 发病机制提供了新的思路,TLR4 抑制剂与现有生物制剂的联合应用有望延缓耐药的发生,为开发 PSO 靶向药物、寻找新型治疗手段提供理论依据,对 PSO 的长期治疗具有重要价值。

参考文献

- [1] WILSON F C, ICEN M, CROWSON C S, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study [J]. *Arthritis Rheum*, 2009, 61(2): 233-239.
- [2] LANGLEY R G B, KRUEGER G G, GRIFFITHS C E M. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life [J]. *Ann Rheum Dis*, 2005, 64(Suppl 2): S24-S25.
- [3] HARDEN J L, KRUEGER J G, BOWCOCK A M. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015, 64(1): 66-73.
- [4] JIANG Y, CHEN Y, YU Q, et al. Biologic and small-molecule therapies for moderate-to-severe psoriasis: focus on psoriasis comorbidities [J]. *BioDrugs*, 2023, 37(1): 35-55.
- [5] SONG P I, PARK Y M, ABRAHAM T, et al. Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptor 4 [J]. *J Invest Dermatol*, 2002, 119(2): 424-432.
- [6] LIU L J, ZHANG H L, TANG X R, et al. Geniposide ameliorates psoriatic skin inflammation by inhibiting the TLR4/MyD88/NF- κ B p65 signaling pathway and MMP9 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 133(1): 112082.
- [7] BALKAL K R, DE NARDO D. Understanding early TLR signaling through the Myddosome [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(2): 339-351.
- [8] CHEN J Q, SZODORAY P, ZEHER M. Toll-Like receptor pathways in autoimmune diseases [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 50(1): 1-17.
- [9] AKIRA S, TAKEDA K, KAISHO T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(8): 675-680.
- [10] WHITHAM S, DINESH-KUMAR S P, CHOI D, et al. The product of the tobacco Mosaic virus resistance gene N; similarity to toll and the interleukin-1 receptor [J]. *Cell*, 1994, 78(6): 1101-1115.
- [11] LUO S H, LIAO C X, ZHANG L N, et al. METTL3-mediated m6A mRNA methylation regulates neutrophil activation through targeting TLR4 signaling [J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3): 112259.
- [12] OLONA A, HATELEY C, MURALIDHARAN S, et al. Sphingolipid metabolism during Toll-like receptor 4 (TLR4)-mediated macrophage activation [J]. *Br J Pharmacol*, 2021, 178(23): 4575-4587.
- [13] HEINE H, ZAMYATINA A. Therapeutic targeting of TLR4 for inflammation, infection, and cancer: a perspective for disaccharide lipid a mimetics [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 16(1): 23.
- [14] MOTSHWENE P G, MONCRIEFFE M C, GROSSMANN J G, et al. An oligomeric signaling platform formed by the toll-like receptor signal transducers MyD88 and IRAK-4 [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(37): 25404-25411.
- [15] LU Y C, YEH W C, OHASHI P S. LPS/TLR4 signal transduction pathway [J]. *Cytokine*, 2008, 42(2): 145-151.
- [16] MARONGIU L, GORNATI L, ARTUSO I, et al. Below the surface: the inner lives of TLR4 and TLR9 [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(1): 147-160.
- [17] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [18] KIM S Y, SHIN S, KWON M, et al. Suppression of the TRIF-dependent signaling pathway of TLRs by epoxomicin [J]. *Arch Pharm (Weinheim)*, 2021, 354(9): e2100130.
- [19] BAKER B S, OVIGNE J M, POWLES A V, et al. Normal keratinocytes express toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5; modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis [J]. *Br J Dermatol*, 2003, 148(4): 670-679.
- [20] SMITH R L, HEBERT H L, MASSEY J, et al. Association of toll-like receptor 4 (TLR4) with chronic plaque type psoriasis and psoriatic arthritis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(3): 201-205.
- [21] PANZER R, BLOBEL C, FOLSTER-HOLST R, et al. TLR2 and TLR4 expression in atopic dermatitis, contact dermatitis and psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2014, 23(5):

- 364-366.
- [22] GARCIA-RODRIGUEZ S, ARIAS-SANTIAGO S, PER-ANDRES-LOPEZ R, et al. Increased gene expression of Toll-like receptor 4 on peripheral blood mononuclear cells in patients with psoriasis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2013, 27(2): 242-250.
- [23] SEUNG N R, PARK E J, KIM C W, et al. Comparison of expression of heat-shock protein 60, Toll-like receptors 2 and 4, and T-cell receptor gammadelta in plaque and guttate psoriasis[J]. *J Cutan Pathol*, 2007, 34(12): 903-911.
- [24] LOUBAKI L, CHABOT D, PARE I, et al. MiR-146a potentially promotes IVIg-mediated inhibition of TLR4 signaling in LPS-activated human monocytes[J]. *Immunol Lett*, 2017, 185(1): 64-73.
- [25] LIU A H, WU Y T, WANG Y P. MicroRNA-129-5p inhibits the development of autoimmune encephalomyelitis-related epilepsy by targeting HMGB1 through the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 132(1): 139-149.
- [26] YE Y J, WANG P, ZHOU F M. miR-489-3p inhibits TLR4/NF- κ B signaling to prevent inflammation in psoriasis[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(1): 744.
- [27] LI J J, LIU Y M, CAO Y, et al. Inhibition of miR-155 attenuates CD14⁺ monocyte-mediated inflammatory response and oxidative stress in psoriasis through TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2022, 15(1): 193-201.
- [28] KIM Y C, LEE S E, KIM S K, et al. Toll-like receptor mediated inflammation requires FASN-dependent MYD88 palmitoylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(9): 907-916.
- [29] DENG T, HU B, WANG X, et al. TRAF6 autophagic degradation by avibirnavirus VP3 inhibits antiviral innate immunity via blocking NFKB/NF- κ B activation[J]. *Autophagy*, 2022, 35(12): 2781-2798.
- [30] TANG H Y, GUO Z, TANG X F, et al. MST1 modulates Th17 activation in psoriasis via regulating TLR4-NF- κ B pathway[J]. *Hum Cell*, 2021, 34(1): 28-36.
- [31] SHAO S, FANG H, DANG E L, et al. Neutrophil extracellular traps promote inflammatory responses in psoriasis via activating epidermal TLR4/IL-36R crosstalk[J]. *Front Immunol*, 2019, 10(7): 746-748.
- [32] WU S D, ZHAO M J, SUN Y H, et al. The potential of diosgenin in treating psoriasis: studies from HaCaT keratinocytes and imiquimod-induced murine model[J]. *Life Sci*, 2020, 241(1): 117115.
- [33] HONEY K. New link in the chain[J]. *Nat Rev Immunol*, 2003, 3(11): 846-846.
- [34] YAMAMOTO M, SATO S, HEMMI H, et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway[J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(11): 1144-1150.
- [35] YAMAMOTO M, SATO S, HEMMI H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway[J]. *Science*, 2003, 301(5633): 640-643.
- [36] YAMAMOTO M, SATO S, HEMMI H, et al. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4[J]. *Nature*, 2002, 420(6913): 324-329.
- [37] ZHOU X Y, CHEN K, ZHANG J A. Mast cells as important regulators in the development of psoriasis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13(1): 1022986.
- [38] WEST P W, TONTINI C, ATMOKO H, et al. Human mast cells upregulate cathepsin B, a novel marker of itch in psoriasis[J]. *Cells*, 2023, 12(17): 2177.
- [39] KIM H J, LEE E H, LIM Y H, et al. Pathophysiological role of TLR4 in chronic relapsing itch induced by subcutaneous capsaicin injection in neonatal rats[J]. *Immune Netw*, 2022, 22(2): e20.
- [40] ACHEK A, KWON H K, PATRA M C, et al. A peptide derived from the core β -sheet region of TIRAP decoys TLR4 and reduces inflammatory and autoimmune symptoms in murine models[J]. *EBioMedicine*, 2020, 52(1): 102645.
- [41] SHAH M, KIM G Y, ACHEK A, et al. The α C helix of TIRAP holds therapeutic potential in TLR-mediated autoimmune diseases [J]. *Biomaterials*, 2020, 245(1): 119974.
- [42] MATSUNAGA N, TSUCHIMORI N, MATSUMOTO T, et al. TAK-242(resatorvid), a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor(TLR) 4 signaling, binds selectively to TLR4 and interferes with interactions between TLR4 and its adaptor molecules[J]. *Mol Pharmacol*, 2011, 79(1): 34-41.
- [43] RAHAMAN B K S, NANDI K S, MANDAL K S, et al. Structural diversity and mutational challenges of toll-Like receptor 4 antagonists as inflammatory pathway blocker [J]. *Drug Dev Res*, 2025, 86(1): e70031.
- [44] FUKUSHIMA H, IWATA Y, WATANABE S, et al. TAK-242 ameliorates contact dermatitis exacerbated by IL-36 receptor antagonist deficiency[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 734-736.
- [45] CHO D E, HONG J P, KIM Y, et al. Role of gut-derived bacterial lipopolysaccharide and peripheral TLR4 in immobilization stress-induced itch aggravation in a mouse model of atopic dermatitis [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 6263.