

基于TLR-4/NF- κ B信号通路探讨半乳糖凝集素-3对大鼠脑出血后脑损伤的影响

袁崔杰, 王梦瑶, 徐江保, 戴伟民, 詹程鹏, 余国峰, 严欣江*

衢州市人民医院(温州医科大学附属衢州医院)神经外科, 浙江 衢州

收稿日期: 2025年1月26日; 录用日期: 2025年2月19日; 发布日期: 2025年2月27日

摘要

目的: 探究半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)对大鼠脑出血后脑损伤的影响及相关机制。方法: 将120只清洁级Wistar大鼠随机分为假手术组(Sham组)、脑出血模型组(ICH组)、Galectin-3抑制剂MCP组(MCP组), 每组40只。采用胶原酶脑内定点注射法制作大鼠ICH模型, Sham组和ICH组大鼠经侧脑室注射20 μ g正常绵羊IgG, MCP组大鼠注射4 μ g MCP。48 h后采用Longa评分标准进行神经功能缺损评分, 并检测各组大鼠脑含水量, 评估血脑屏障通透性, TUNEL染色法检测神经细胞凋亡, 酶联免疫吸附法(ELISA)检测白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量, 蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测TLR-4/NF- κ B通路相关蛋白表达。结果: 与Sham组相比, ICH组大鼠神经功能缺损评分、脑含水量、血脑屏障通透性、细胞凋亡率、脑组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量升高($P < 0.01$), 脑组织Galectin-3、TLR-4、NF- κ B p65蛋白表达量增加($P < 0.01$); 与ICH组相比, MCP组大鼠神经功能缺损评分、脑含水量、血脑屏障通透性、细胞凋亡率、脑组织IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量降低($P < 0.01$), 脑组织Galectin-3、TLR-4、NF- κ B p65蛋白表达量降低($P < 0.05$)。结论: 半乳糖凝集素-3能够增加脑出血大鼠神经细胞凋亡和炎症反应, 促进脑损伤, 其机制与上调TLR-4/NF- κ B通路有关。

关键词

半乳糖凝集素-3, 脑出血, 血脑屏障, 凋亡, TLR-4/NF- κ B通路

To Investigate the Effect of Galactin-3 on Brain Injury after Cerebral Hemorrhage in Rats Based on TLR-4/NF- κ B Signaling Pathway

Cuijie Yuan, Mengyao Wang, Jiangbao Xu, Weimin Dai, Chengpeng Zhan, Guofeng Yu, Xinjiang Yan*

*通讯作者。

文章引用: 袁崔杰, 王梦瑶, 徐江保, 戴伟民, 詹程鹏, 余国峰, 严欣江. 基于 TLR-4/NF- κ B 信号通路探讨半乳糖凝集素-3 对大鼠脑出血后脑损伤的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1170-1176. DOI: 10.12677/acm.2025.152458

Department of Neurosurgery, Quzhou People's Hospital (The Quzhou Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University), Quzhou Zhejiang

Received: Jan. 26th, 2025; accepted: Feb. 19th, 2025; published: Feb. 27th, 2025

Abstract

Objective: To explore the effect of Galectin-3 on brain injury after cerebral hemorrhage in rats and its related mechanism. **Methods:** A total of 120 Wistar rats were randomly divided into Sham group, ICH group, Galectin-3 inhibitor MCP group (MCP group), 40 mice per group. ICH model was made by intracerebral injection of collagenase. 20 μg normal sheep IgG was injected into the lateral ventricle of Sham group and ICH group, and 4 μg MCP was injected into the MCP group. 48 h later, Longa score was used to evaluate the neural function deficit, and the brain water content of rats in each group was detected to evaluate the blood-brain barrier permeability. TUNEL staining was used to detect nerve cell apoptosis. The levels of interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and the expression of TLR-4/NF- κ B pathway related proteins was detected by Western Blot. **Results:** Compared with Sham group, the neural function deficit score, brain water content, blood-brain barrier permeability, cell apoptosis rate, the contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in brain tissue were increased in ICH group ($P < 0.01$), and the expression of Galectin-3, TLR-4 and NF- κ B p65 in brain tissue were increased ($P < 0.01$). Compared with ICH group, the neural function deficit score, brain water content, blood-brain barrier permeability, cell apoptosis rate, the contents of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in brain tissue were decreased in MCP group ($P < 0.01$), and the expression of Galectin-3, TLR-4 and NF- κ B p65 in brain tissue were decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Galectin-3 can increase neuronal apoptosis and inflammatory response in rats with cerebral hemorrhage, and promote brain injury, the mechanism of which is related to up-regulation of TLR-4/NF- κ B pathway.

Keywords

Galectin-3, Cerebral Hemorrhage, Blood-Brain Barrier, Apoptosis, TLR-4/NF- κ B Pathway

Copyright © 2025 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

自发性脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是指非创伤性的脑内出血, 是国家脑卒中防治的重要疾病, 也是神经科学领域中需要重点攻关研究的脑血管疾病[1]。ICH的年发病率为60~80/10万人, 占急性脑血管病的百分之20%~30%, 急性期病死率为30%~40%, 是病死率最高的急性脑血管病[2]。ICH后继发脑水肿及血脑屏障通透性破坏, 同时也会引起炎症反应、氨基酸毒性反应和神经细胞凋亡等病理生理过程[3]。研究ICH后出血性脑损伤的发生发展机制, 可为ICH的新药研发提供新思路。

半乳糖凝集素-3 (Galectin-3)是一种嵌合体型的半乳糖凝集素蛋白, 广泛分布于各种动物体内, 在细胞黏附、炎症反应、细胞凋亡等多种生理过程中发挥重要的作用[4]。有研究显示, 半乳糖凝集素-3在中枢神经系统的炎症反应中同样扮演重要角色[5], 而其参与中枢神经系统炎症反应的机制不甚明了。Toll样受体-4 (Toll like receptor-4, TLR-4)/核因子- κ B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路是参与继发性脑损伤后炎症反应的重要信号通路[6]。因此, 本研究通过构建ICH大鼠模型, 采用半乳糖凝集素-3抑制剂

改性柑桔果胶(modified citrus pectin, MCP)进行干预, 探究半乳糖凝集素-3 对脑出血大鼠脑损伤的影响及其跟 TLR-4/NF- κ B 通路的关系。

2. 材料

2.1. 实验动物

120 只 SPF 级 Wistar 大鼠, 雄性, 3 月龄, 体质量(160~180) g, 购自上海西普尔 - 必凯实验动物有限公司[动物许可证号: SCXK(沪)2018-0006], 饲养于浙江中医药大学动物实验中心。饲养条件: 室温(25 \pm 5) $^{\circ}$ C 环境, 通风良好, 常规饲料喂养, 自由饮水及进食。

2.2. 试剂

MCP 购自美国 Econugenics 公司(批号: 39400661726), 绵羊 IgG 购自上海莼试生物技术有限公司(批号: A10109-1749); 血脑屏障渗透性检测试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司(批号: B1068-116); TUNEL 染色试剂盒购自南京建成生物工程研究所(批号: 20230112); 白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附法检测试剂盒购自北京索莱宝生物科技有限公司(批号分别为: SEKR-002、SEKR-005、SEKR-009); Galectin-3/LGALS3 Antibody、TLR4 Antibody、NF- κ B p65 Antibody、GAPDH Antibody 均购自美国 Cell Signaling Technology 公司(批号分别为: 12733、14358、8242、2118)。

2.3. 仪器

UTP-313 型电子天平购自上海花潮电器有限公司; Allegra 21R 型低温高速离心机购自美国 Beckman 公司; Nikon Eclipse C1 型正置荧光显微镜购自日本尼康公司; EPS300 型电泳仪购自上海天能科技有限公司; Tanon5200 型全自动化学发光图像分析仪购自上海天能科技有限公司; Infinite M200 PRO 型多功能酶标仪购自奥地利 TECAN 公司。

3. 方法

3.1. 动物分组及模型制备

按照数字表法将 120 只 Wistar 大鼠随机分成 3 组, 分别为假手术组(Sham 组)、脑出血模型组(ICH 组)以及 Galectin-3 抑制剂 MCP 组(MCP 组), 每组 40 只。采用胶原酶脑内定点注射法制作大鼠 ICH 模型: 大鼠腹腔注射 10%水合氯醛进行麻醉, 并将其固定在脑立体定位仪上, 切开皮肤, 暴露颅骨后钻孔, 定位左侧内囊(前囟后 1.8 mm, 中线左旁开 3.2 mm, 深 5.4 mm), 将 0.65 μ L 胶原酶溶液在 1 分钟内缓慢注入脑内, 留针 5 min 后缓慢退针, 缝合头皮。Sham 组大鼠注射同量生理盐水, 其他操作相同。Sham 组和 ICH 组大鼠经侧脑室注射 20 μ g 正常绵羊 IgG, MCP 组大鼠注射 4 μ g MCP, 48 h 后处死大鼠分离脑组织, 或进行神经功能检测。

3.2. 神经功能评分

大鼠造模和药物干预后, 采用 Longa 法评分标准对各组大鼠进行神经功能缺损程度评分, 评分标准为: 无神经功能缺损症状计 0 分; 瘫痪侧(右侧)屈曲、内收, 不能自主伸展计 1 分; 行走时向瘫痪侧(右侧)转圈计 2 分; 行走时向瘫痪侧(右侧)倾倒计 3 分; 严重神经功能缺损, 如行走障碍等计 4 分。

3.3. 脑组织含水量检测

将大鼠大脑取出, 采用电子天平称量脑组织湿重, 然后将脑组织块放置到 110 $^{\circ}$ C 烘箱中持续烘烤 24 h。确保其完全干燥, 称量脑组织干重。计算脑含水量: 脑含水量 = (湿重 - 干重)/湿重 \times 100%。

3.4. 血脑屏障渗透性测定

各组大鼠尾静脉注射 2%伊文氏蓝溶液(4 mL/kg), 1 h 后腹腔注射 10%水合氯醛进行麻醉, 打开大鼠胸腔, 由左心室至右心耳通路由快到慢灌注 300 mL 生理盐水后取脑组织并称重。加入 1 mL PBS 溶液充分研磨后, 按体积比 1:3 加入甲酰胺溶液, 60℃ 孵育 24 h 后, 3000 r/min 下离心 15 min, 取上清液, 采用酶标仪检测 610 nm 处的吸光度。建立伊文氏蓝标准回归曲线, 根据标准曲线计算出伊文氏蓝含量, 结果以 $\mu\text{g/g}$ 脑组织表示。

3.5. 神经细胞凋亡检测

取大鼠血肿周围脑组织, 制作 4 μm 厚切片, 根据 TUNEL 检测试剂盒说明书要求进行生物素标记, 经 DAB 显色、苏木素复染、返蓝、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、中性树胶封片。显微镜下每张切片随机选取 5 个不重复的高倍镜视野($\times 400$)观察计数, 以细胞出现棕色染色为阳性细胞, 计数百分率。

3.6. 脑组织炎症因子表达测定

断颈处死大鼠, 在冰上取出脑组织, 剥离右脑注射针孔周围的脑组织, 剪碎后加入 RIPA 裂解液, 置于冰上裂解 30 min, 3500 r/min 离心 10 min, 取上清液。按照酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒说明书要求检测脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的浓度, 结果以 pg/mg 脑组织表示。

3.7. 蛋白表达检测

取 2.6 中的脑组织裂解液, 12,000 r/min、4℃ 下离心 20 min 后取上清液, 按照 BCA 蛋白浓度检测试剂盒说明书要求测定蛋白浓度, 蛋白定量后上样进行 SDS-PAGE 电泳, 分离总蛋白, 随后加入一抗, 4℃ 孵育过夜, 第二天加入二抗室温孵育 2 h 后加入 HCL 显色液显影, 采用 Image J 软件进行灰度值分析, 检测脑组织中 Galectin-3、TLR-4 以及 NF- κB p65 蛋白的相对表达水平。

3.8. 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析, 计量资料多组间用 One-way-ANOVA 单因素方差分析, 组间比较采用 SNK 分析。方差不齐者采用 Kruskal-Wallis H 检验。所有数据以均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4. 结果

4.1. 各组大鼠神经功能缺失评分、脑含水量、血脑屏障渗透性情况

Table 1. Comparison of neurological deficit scores, brain water content, and blood-brain barrier permeability among groups of rats ($\bar{x} \pm s$)

表 1. 各组大鼠神经功能缺失评分、脑含水量、血脑屏障渗透性情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	神经功能缺失评分(分)	脑含水量(%)	伊文氏蓝含量($\mu\text{g/g}$)
Sham 组	0.00 \pm 0.00	77.98 \pm 3.96	6.48
ICH 组	3.46 \pm 0.42**	89.02 \pm 4.02**	19.13**
MCP 组	1.00 \pm 0.21##	79.14 \pm 3.68##	12.06##

注: 与 Sham 组比较, ** $P < 0.01$; 与 ICH 组比较, ## $P < 0.01$ 。

由表 1 可知, 与 Sham 组大鼠相比, ICH 组大鼠的神经功能缺失评分、脑含水量以及脑组织伊文氏

蓝含量均显著升高($P < 0.01$); 与 ICH 组大鼠相比, MCP 组大鼠的神经功能缺失评分、脑含水量以及脑组织伊文氏蓝含量均显著降低($P < 0.01$)。

神经功能缺失评分: ICH 组显著高于 Sham 组(3.46 ± 0.42 vs. 0.00 ± 0.00 , $P < 0.01$), MCP 组则显著低于 ICH 组(1.00 ± 0.21 vs. 3.46 ± 0.42 , $P < 0.01$)。

脑含水量: ICH 组显著高于 Sham 组($89.02 \pm 4.02\%$ vs. $77.98 \pm 3.96\%$, $P < 0.01$), 而 MCP 组显著低于 ICH 组($79.14 \pm 3.68\%$ vs. $89.02 \pm 4.02\%$, $P < 0.01$)。

4.2. 各组大鼠脑组织神经细胞凋亡情况

TUNEL 染色检测各组大鼠脑组织细胞凋亡, 结果如图 1 所示, Sham 组出现极少数的棕色凋亡细胞, ICH 组中棕色凋亡细胞明显增多, 相比于 ICH 组, MCP 组中的凋亡细胞又明显减少。计算各组细胞凋亡率, 结果如表 2 所示, 与 Sham 组相比, ICH 组大鼠脑组织细胞凋亡率显著升高($P < 0.01$); 与 ICH 组相比, MCP 组大鼠细胞凋亡率显著降低($P < 0.01$)。

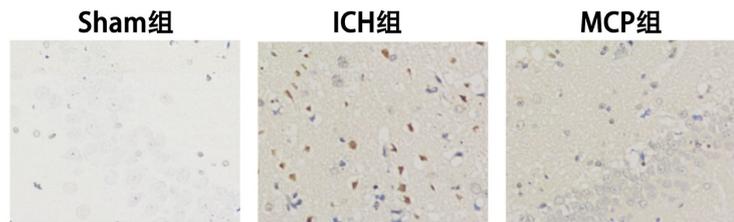


Figure 1. Apoptosis of brain tissue cells in each group of rats (400×)
图 1. 各组大鼠脑组织细胞凋亡情况(400×)

Table 2. Comparison of apoptosis rates of brain tissue cells among groups of rats ($\bar{x} \pm s$)
表 2. 各组大鼠脑组织细胞凋亡率情况($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞凋亡率(%)
Sham 组	4.98 ± 0.68
ICH 组	$39.13 \pm 1.46^{**}$
MCP 组	$13.12 \pm 1.12^{##}$

注: 与 Sham 组比较, $^{**}P < 0.01$; 与 ICH 组比较, $^{##}P < 0.01$ 。

4.3. 各组大鼠脑组织炎症因子表达情况

ELISA 法检测各组大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的表达量, 结果如表 3 所示, 与 Sham 组大鼠相比, ICH 组大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量均显著升高($P < 0.01$); 与 ICH 组大鼠相比, MCP 组大鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量均显著降低($P < 0.01$)。

Table 3. Comparison of IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels among groups of rats ($\bar{x} \pm s$)
表 3. 各组大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-1 β (pg/mg)	IL-6 (pg/mg)	TNF- α (pg/mg)
Sham 组	18.32 ± 3.24	12.36 ± 1.03	9.12 ± 1.02
ICH 组	$39.68 \pm 4.86^{**}$	$26.39 \pm 3.56^{**}$	$22.38 \pm 2.13^{**}$
MCP 组	$28.12 \pm 3.98^{##}$	$15.69 \pm 2.12^{##}$	$14.56 \pm 1.14^{##}$

注: 与 Sham 组比较, $^{**}P < 0.01$; 与 ICH 组比较, $^{##}P < 0.01$ 。

4.4. 各组大鼠脑组织 Galectin-3、TLR-4、NF- κ B p65 蛋白表达情况

Western Blot 实验检测各组大鼠脑组织中 Galectin-3、TLR-4 以及 NF- κ B p65 蛋白的相对表达量, 结果如图 2 所示, 与 Sham 组相比, ICH 组大鼠脑组织 Galectin-3、TLR-4、NF- κ B p65 蛋白相对表达量均显著升高($P < 0.01$); 与 ICH 组相比, MCP 组大鼠脑组织 Galectin-3、TLR-4、NF- κ B p65 蛋白相对表达量均显著降低($P < 0.05$)。

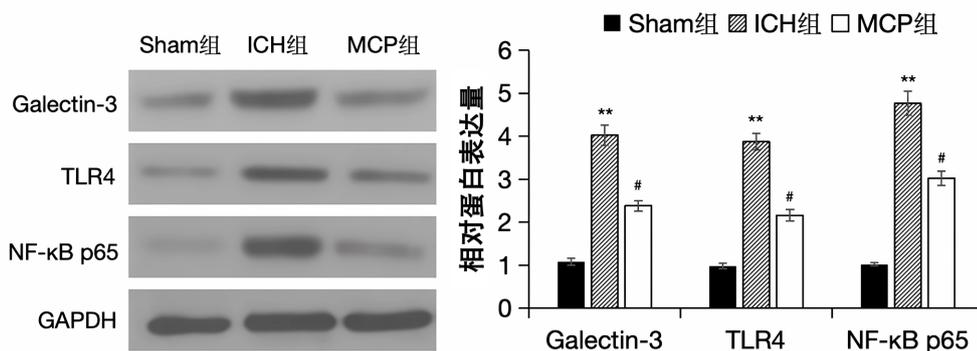


Figure 2. Expression of Galectin-3, TLR-4, and NF- κ B p65 proteins in brain tissue of each group of rats. Compared with the Sham group, ** $P < 0.01$; compared with the ICH group, # $P < 0.01$

图 2. 各组大鼠脑组织 Galectin-3、TLR-4、NF- κ B p65 蛋白表达情况, 与 Sham 组比较, ** $P < 0.01$; 与 ICH 组比较, # $P < 0.05$

5. 讨论

自发性脑出血可以原发于持续性高血压所致的细小脑血管动脉粥样硬化, 也可继发于脑动脉炎、脑动脉瘤、血液病、脑血管淀粉样变性、抗凝或溶栓治疗、瘤卒中等[7]。脑出血后易继发脑水肿以及血脑屏障通透性破坏, 继而造成颅内高压, 严重时可并发脑疝, 进而危及患者生命[8]。脑出血后继发性脑损伤病理机制十分复杂, 与炎症反应、以及神经细胞凋亡等生理过程均有一定的联系, 同时涉及多种信号通路[9] [10]。因此, 研究脑出血后脑损伤发生发展机制, 对临床治疗脑出血具有重大的意义。

半乳糖凝集素-3 是一种研究较为深入的半乳糖凝集素蛋白, 能够与许多细胞内蛋白结合, 参与多种细胞内信号通路[11]。在原炎症因子刺激下由胶质细胞释放的半乳糖凝集素-3 参与了脑炎症反应, 而半乳糖凝集素-3 在体外与胶质细胞共培养可以促进 IL-1 β 和 IL-6 等炎症因子分泌。研究半乳糖凝集素-3 的作用及分子机制, 对开发相关药物具有重要的临床价值。TLR-4/NF- κ B 信号通路受细胞外的刺激而激活, 该信号通路参与 ICH 后脑炎症反应过程, 同时诸多蛋白通过该信号通路调节脑炎症反应, 从而影响 ICH 后脑水肿、血脑屏障的完整性和神经细胞功能[9]。多项研究证实了 TLR-4/NF- κ B 信号通路参与半乳糖凝集素-3 对机体的调控作用, 在脑缺血动物实验中, 由小胶质细胞分泌的半乳糖凝集素-3 作为配体通过与 TLR-4 结合促进炎症作用, 而半乳糖凝集素-3 基因敲除后, 脑炎症反应明显下降, 神经功能显著改善[12]; 在脑外伤小鼠实验中, 胶质细胞分泌的半乳糖凝集素-3, 作为配体与 TLR-4 结合发挥促进脑炎症反应的作用[13]; 在大鼠心肌损伤模型中, 半乳糖凝集素-3 抑制剂 MCP 具有心肌保护作用, 而半乳糖凝集素-3 可能通过 TLR4/NF- κ B 信号通路对心肌的纤维化及炎症反应起到调节作用[6]。综上所述, 半乳糖凝集素-3 可能具有促进中枢神经系统炎症反应从而造成脑损伤的作用, 而其抑制剂 MCP 具有神经保护作用, TLR-4/NF- κ B 信号通路可能参与半乳糖凝集素-3 对中枢神经系统的炎症反应过程。

本研究采用胶原酶脑内定点注射法构建 ICH 大鼠模型, 并采用半乳糖凝集素-3 抑制剂 MCP 作为干预手段, 观察 ICH 大鼠神经功能缺失、脑水肿程度、血脑屏障通透性、脑组织神经细胞凋亡以及脑组织

炎症反应的变化,同时观察 ICH 大鼠脑组织 TLR-4/NF- κ B 信号通路的表达情况。研究结果显示,与 Sham 组大鼠相比,ICH 组大鼠的神经功能缺失评分、脑含水量及血脑屏障渗透性均增加,脑组织神经细胞的凋亡水平以及脑组织炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量均升高;与 ICH 组大鼠相比,MCP 组大鼠的神经功能缺失评分、脑含水量及血脑屏障渗透性、脑组织细胞凋亡以及炎症因子含量均降低。上述结果表明大鼠脑出血后脑组织损伤严重,神经细胞凋亡水平上升,炎症反应加剧,而抑制半乳糖凝集素-3 的表达能够在一定程度上逆转这些生理反应。此外,与 Sham 组大鼠相比,ICH 组大鼠脑组织 TLR-4/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达上调,而 MCP 组大鼠相较于 ICH 组大鼠 TLR-4/NF- κ B 信号通路相关蛋白表达降低,因此,TLR-4/NF- κ B 信号通路可能参与半乳糖凝集素-3 对大鼠脑出血后脑损伤的调控。综上所述,本研究证明了半乳糖凝集素-3 能够增加脑出血大鼠神经细胞凋亡和炎症反应,促进脑损伤,其机制与上调 TLR-4/NF- κ B 通路有关。然而,本研究尚无法完全明确侧脑室注射 MCP 是否能够在整个脑组织范围内均匀抑制 Galectin-3 的表达。此外,MCP 可能对脑外其他组织或器官的 Galectin-3 表达和功能造成的潜在影响仍需进一步研究,以评估其安全性和适用性。为临床治疗自发性脑出血提供了新的理论依据。

基金项目

衢州市科技计划项目编号:2021Y003。

参考文献

- [1] 方远坚,张建民. 2020 年脑血管病外科学研究进展回顾[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(1): 29-34.
- [2] Fallenius, M., Skrifvars, M.B., Reinikainen, M., Bendel, S., Curtze, S., Sibolt, G., et al. (2019) Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **50**, 2336-2343. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.118.024560>
- [3] 鲁婵婵,陈宝瑾,舒适,等. 中医药治疗脑出血研究进展[J]. 河南中医, 2023, 43(9): 1445-1452.
- [4] Nabi, I.R., Shankar, J. and Dennis, J.W. (2015) The Galectin Lattice at a Glance. *Journal of Cell Science*, **128**, 2213-2219. <https://doi.org/10.1242/jcs.151159>
- [5] Srejavic, I., Selakovic, D., Jovicic, N., Jakovljević, V., Lukic, M.L. and Rosic, G. (2020) Galectin-3: Roles in Neurodevelopment, Neuroinflammation, and Behavior. *Biomolecules*, **10**, Article 798. <https://doi.org/10.3390/biom10050798>
- [6] Xu, G., Zhang, C., Yang, H., Sun, J., Zhang, Y., Yao, T., et al. (2020) Modified Citrus Pectin Ameliorates Myocardial Fibrosis and Inflammation via Suppressing Galectin-3 and TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **126**, Article 110071. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110071>
- [7] 黄鹏. 生化指标联合 CT 征象对自发性脑出血早期血肿增大预测作用的研究[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2023.
- [8] 谭智灵,唐国强,方松,等. 盐酸甲氯芬酯联合七叶皂苷钠对急性脑出血患者脑水肿体积以及血清学指标水平的影响[J]. 中国医刊, 2023, 58(5): 509-512.
- [9] 曾媛媛,朱其凤,张永全. 缺血性脑卒中与相关信号通路的关系及中医药调控的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(20): 252-263.
- [10] 王思媛,张燕平,严美茹,等. 中风星蒺通腑胶囊介导 CCK-8 调控 IL-10/STAT3 信号通路改善脑出血小鼠的炎症损伤[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(6): 832-840.
- [11] Venkatraman, A., Hardas, S., Patel, N., Singh Bajaj, N., Arora, G. and Arora, P. (2017) Galectin-3: An Emerging Biomarker in Stroke and Cerebrovascular Diseases. *European Journal of Neurology*, **25**, 238-246. <https://doi.org/10.1111/ene.13496>
- [12] Burguillos, M.A., Svensson, M., Schulte, T., Boza-Serrano, A., Garcia-Quintanilla, A., Kavanagh, E., et al. (2015) Microglia-Secreted Galectin-3 Acts as a Toll-Like Receptor 4 Ligand and Contributes to Microglial Activation. *Cell Reports*, **10**, 1626-1638. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2015.02.012>
- [13] Yip, P.K., Carrillo-Jimenez, A., King, P., Vilalta, A., Nomura, K., Chau, C.C., et al. (2017) Galectin-3 Released in Response to Traumatic Brain Injury Acts as an Alarmin Orchestrating Brain Immune Response and Promoting Neurodegeneration. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 41689. <https://doi.org/10.1038/srep41689>