

胆红素抗炎作用机制的研究进展

王楠¹, 颜晓晖², 周迎¹, 王阳^{1*}

1. 天津中医药大学 中药学院, 天津 301617

2. 天津中医药大学 中医药研究院 组分中药国家重点实验室, 天津 301617

摘要: 胆红素是体内血红素分解代谢的主要终产物。作为一种内源性抗氧化剂, 胆红素可以通过调控氧化应激稳态、核因子 E2 相关因子 2/血红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1) 信号通路、Toll 样受体 4/髓分化因子 88/核因子- κ B (TLR4/Myd88/NF- κ B) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、线粒体功能稳态、生长停滞特异性蛋白 6/酪氨酸激酶/细胞因子信号转导抑制因子 3 (Gas6-Axl-SOCS3) 信号轴、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 信号通路发挥抗炎作用。梳理了胆红素从分子、细胞器、细胞层面的抗炎作用分子机制, 明确其在生理环境下的生物学活性, 以为胆红素的临床应用和药物研发提供参考。

关键词: 胆红素; 抗炎作用; 作用机制; 氧化应激稳态; 信号通路

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)03-0817-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.03.041

Research progress on anti-inflammatory mechanism of bilirubin

WANG Nan¹, YAN Xiaohui², ZHOU Ying¹, WANG Yang¹

1. School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component-Based Chinese Medicine, Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Bilirubin is the main end-product of heme catabolism in the body. As an endogenous antioxidant, bilirubin can exert anti-inflammatory effects by regulating oxidative stress homeostasis, Nrf2/HO-1 signaling pathway, TLR4/Myd88/NF- κ B signaling pathway, MAPK signaling pathway, mitochondrial functional homeostasis, Gas6-Axl-SOCS3 signaling axis, and PPAR signaling pathway. This article summarizes the molecular mechanisms of anti-inflammatory effects of bilirubin from molecular, organelle, and cellular levels, clarifying its biological activity in physiological environments, in order to provide reference for the clinical application and drug development of bilirubin.

Key words: bilirubin; anti-inflammatory effect; mechanism; oxidative stress homeostasis; signaling pathway

胆红素 (图 1) 是体内血红素分解代谢的主要终产物。在既往的医学认知中, 胆红素通常被视为肝胆功能障碍的诊断标志物, 或是一种具有潜在神经毒性的物质。然而, 流行病学研究发现, Gilbert 综合征人群的血清非结合胆红素浓度 ($> 17.1 \mu\text{mol/L}$) 略高于正常人群的血清非结合胆红素浓度 ($1.7 \sim 17.1 \mu\text{mol/L}$), 而且 Gilbert 综合征人群的心

血管疾病、代谢综合征、自身免疫性疾病的发病率均显著低于正常人群的发病率, 提示胆红素可能具有重要的生理调节功能^[1-3]。作为一种内源性抗氧化剂, 胆红素可以通过多维度的调控网络发挥抗炎作用^[4]。在分子水平上, 胆红素通过直接清除活性氧和抑制氧化酶的活性从源头减少活性氧的合成。同时胆红素还可以通过调控核因子 E2 相关因子 2/血

收稿日期: 2026-01-21

基金项目: 天津市科技计划项目 (24ZYJDSS00300)

作者简介: 王楠, 女, 硕士研究生, 主要研究方向为纳米药物递送系统。E-mail: 15122256203@163.com

*通信作者: 王阳, 女, 教授, 博士。E-mail: wangysjw@tjutc.edu.cn

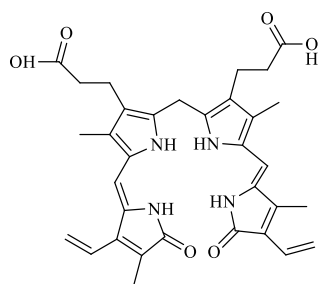


图 1 胆红素的结构式

Fig. 1 Structure of bilirubin

红素加氧酶-1 (Nrf2/HO-1)、Toll 样受体 4/髓分化因子 88/核因子- κ B (TLR4/Myd88/NF- κ B)、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 等关键信号通路来抑制氧化应激和炎症反应。在细胞器水平,胆红素一方面有助于维持线粒体功能稳态,另一方面则可以抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的组装。而在细胞层面,胆红素可以参与调节免疫细胞的极化状态和机体的代谢平衡。本文梳理了胆红素从分子、细胞器、细胞层面的抗炎作用分子机制,明确其在生理环境下的生物学活性,以期胆红素的临床应用和药物研发提供参考。

1 调控氧化应激稳态

氧化应激通常是炎症、纤维化、代谢紊乱等病理过程的起点,传统的抗氧化策略主要侧重于清除已生成的活性氧 (ROS) [5]。胆红素具有四吡咯的结构,可以通过化学方式直接清除 ROS。然而, Dinicolantonio 等 [6] 发现,正常细胞内的胆红素浓度较低,无法直接大量清除已生成的 ROS。低浓度的胆红素主要通过抑制 ROS 生成酶的活性直接从源头减少 ROS 合成,从而作为源头抗氧化剂阻断氧化应激信号的级联放大。

1.1 抑制 NADPH 氧化酶 (NOX) 复合物

NOX 是细胞产生 ROS 的主要来源 [7]。在血管炎症反应中,血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 的激活依赖于胞内 ROS 作为第二信使,当白细胞表面的整合素 VLA-4 与内皮细胞 VCAM-1 结合时,会触发钙离子内流和 Rac1 蛋白活化,并进一步导致 NOX1 复合物组装,并产生超氧化物。Vogel 等 [8]、盛紫依等 [9] 实验数据显示,生理浓度的胆红素能够抑制 NOX 复合物的组装和活化,降低由 VCAM-1 交联诱导的胞内 ROS 的效果,与特异性抑制剂 ML171 相当。这种抑制作用切断了 VCAM-1 下游的氧化信号,从而阻止了基质金属蛋白酶 (MMP) 的激活,保护了内皮细胞的紧密连接。在代谢性疾

病中,NOX4 的持续活化是导致胰岛素抵抗的重要因素。肥胖会让脂肪细胞中的 NOX4 活性增强,持续产生过氧化氢 (H_2O_2),干扰胰岛素信号 [10]。而 Dinicolantonio 等 [6] 发现,胆红素一方面可以抑制 NOX4 活化,进而降低发生胰岛素抵抗的风险;另一方面,则通过抑制 NOX4 活性来减少 ROS 生成,防止具有血管保护作用的一氧化氮 (NO) 被氧化为过氧亚硝酸盐。这种源头抑制的机制有助于解释 Gilbert 综合征人群中代谢综合征和心血管疾病风险较低的流行病学现象。

1.2 竞争性抑制黄嘌呤氧化酶 (XO)

除了 NOX, XO 是缺血再灌注损伤和内皮功能障碍中的另一主要 ROS 来源,在细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 介导的信号通路中起核心作用 [11]。Vogel 等 [12] 在人脐静脉内皮细胞和动脉粥样硬化基因敲除小鼠模型中证实,胆红素可以通过结合并抑制 XO 活性阻断 ICAM-1 通路下游的 ROS 生成,并通过酶动力学实验分析了胆红素对 XO 的抑制作用。Lineweaver-Burk 双倒数作图分析显示,胆红素是 XO 的竞争性抑制剂,其抑制常数 (K_i) 为 $3.4 \mu\text{mol/L}$ 。与临床常用的 XO 抑制剂别嘌呤 ($K_i=6 \mu\text{mol/L}$) 相比,胆红素表现出更强的抑制亲和力。

1.3 阻断 ROS 依赖性跨内皮迁移信号

ROS 在白细胞跨越血管内皮迁移的过程中发挥信号信使作用,VCAM-1/ICAM-1 与白细胞结合后,产生的信号性 ROS 将诱导内皮细胞骨架重排和细胞间连接开放 [13]。Vogel 等 [8, 12] 研究表明,在分子水平,胆红素通过上述对 NOX 和 XO 的抑制作用减少了这种信号性 ROS,使内皮细胞对白细胞的黏附信号失去响应。在细胞水平,生理浓度的胆红素可以阻断单核细胞和 T 淋巴细胞的跨内皮迁移。

2 调控 Nrf2/HO-1 信号通路

Nrf2 是调控细胞抗氧化应答关键转录因子 [14]。研究表明,胆红素不仅是直接的自由基清除剂,更是 Nrf2 信号通路的强效内源性激动剂,可以通过诱导下游抗氧化酶的表达来重塑细胞氧化还原稳态。Qaisiya 等 [15] 在 HepG2 细胞和小鼠模型研究中证实,生理浓度的胆红素即可诱导 Nrf2 蛋白发生核易位。通过抗氧化反应元件 (ARE) - 绿色荧光蛋白 (GFP) 报告基因检测发现,胆红素能显著增加 Nrf2 与 ARE 的结合活性,进而上调 HO-1、谷胱甘肽合成酶调节亚基 (GCLM)、胱氨酸转运蛋白 (xCT) 的转录表达。Li 等 [16] 进一步表明,HO-1 代谢产生的胆红素

可进一步 Nrf2 活化,从而在肝细胞内形成 HO-1/胆红素/Nrf2 正反馈回路,这种良性循环是机体应对代谢性氧化应激的核心防御机制。此外,胆红素还可以依赖 Nrf2/HO-1 信号通路对氧化应激的损伤发挥修复作用。Huang 等^[17]使用胆红素干预氧化损伤的人晶状体上皮细胞,发现其可通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)、Nrf2/HO-1 信号通路显著提高胞内超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和谷胱甘肽 (GSH) 含量,进而维持晶状体透明度。Zhao 等^[18]在骨关节炎模型中发现,胆红素可以通过调节 Nrf2 通路来清除线粒体活性氧 (mt-ROS),保护软骨细胞免受氧化凋亡。此外,盛紫依等^[9]研究表明,胆红素还能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路有效拮抗砷诱导的海马神经元 ROS 暴发和毒性损伤。

3 调控 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路

Toll 样受体 (TLR) 能够识别多种类型的病原体相关分子模式,引起机体炎症免疫应答,其中 TLR4 被认为是发现最早的一个受体相关蛋白。其活化需经由胞内接头蛋白 MyD88、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TRAF6) 进行信号传导。该级联反应最终会激活 I κ B 激酶 (IKK) 复合物,导致抑制蛋白 I κ B α 降解,释放 NF- κ B 二聚体 (主要为 p65/p50) 入核,启动促炎基因转录^[19]。研究表明,胆红素能够对 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号轴实施多层次的抑制调控,阻断炎症级联反应。

3.1 阻断 TLR4/MyD88 受体识别和信号传导

脂多糖 (LPS) 与细胞膜表面 TLR4 受体的特异性结合和胞内 MyD88 的募集是炎症级联反应的起始环节^[19]。研究表明,胆红素可以通过直接抑制受体复合物的表达和阻断下游黏附分子的生成来切断该信号通路的传导。首先,胆红素可下调 TLR4 和关键适配蛋白的水平。刘会领^[20]研究发现,6 mg/dL 胆红素处理可以显著降低 LPS 刺激的新生儿脐血单核细胞表面 TLR4 表达,从源头抑制信号通路的激活。梁小明^[21]研究结果同样表明,胆红素可以呈剂量相关降低脓毒症大鼠脾脏组织中 TLR4 和 MyD88 的蛋白含量。Zheng 等^[22]在结肠炎模型中观察到,胆红素可以同步抑制 TLR4、MyD88 和 TRAF6 的表达,有效阻滞了炎症信号向胞内的传递,此外胆红素还能拮抗由 TLR4 信号诱导的血管内皮活化。多项研究证实,胆红素能显著抑制 VCAM-1 和 ICAM-1 的转录和表达,从而抑制白细胞跨内皮迁移和组织富集^[8, 12]。同时,胆红素还可以通过调节

LOX-1 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 基因表达来减轻代谢性炎症介导的心脏损伤^[23]。

3.2 抑制 NF- κ B 核转位和转录激活

NF- κ B 是调控炎症反应的关键转录因子,其活化过程依赖于 I κ B α 的磷酸化和泛素化以及 p65 亚基的核易位^[19]。研究表明,胆红素可以维持 I κ B α 稳定性,并将 NF- κ B 锚定于胞质,进而使得下游受 NF- κ B 调控的一系列促炎基因的转录受到抑制,从而减轻了组织炎症损伤和基质破坏。Zhao 等^[18]使用胆红素干预白细胞介素-1 β (IL-1 β) 诱导的骨关节炎软骨细胞,发现 IL-1 β 刺激会导致软骨细胞内 I κ B α 发生丝氨酸磷酸化,并诱导其泛素化降解,进而活化 NF- κ B。胆红素处理后,I κ B α 的磷酸化水平显著降低,胞质内 I κ B α 的总蛋白水平得以恢复,表明胆红素可通过维持胞质内 I κ B α 蛋白的稳定性有效阻止其对 NF- κ B 二聚体的解离释放,从而抑制通路的异常活化。

针对 p65 亚基亚细胞定位的研究则提供了胆红素抑制 NF- κ B 活化的直接证据。Huang 等^[17]使用胆红素/胆红素干预 H₂O₂ 诱导的 HLEB-3 氧化损伤模型,发现氧化应激可诱导 NF- κ B p65 显著核转位。胆红素/胆红素处理组结果显示,药物处理可通过上调 PI3K/Akt、Nrf2/HO-1 信号通路剂量相关地抑制 p65 进入细胞核,使其滞留在胞质中。陈敏等^[24]在脐血单核细胞研究中同样证实,高浓度胆红素预处理组中,p65 的核内荧光强度显著减弱,p65 主要滞留于胞质中。这些数据均表明,胆红素能有效阻断 p65 亚基的核转位过程,使得 NF- κ B 锚定在胞质中,进而阻止促炎基因的转录。

3.3 下调炎症介质和效应分子表达

Zhao 等^[18]在骨关节炎大鼠模型和软骨细胞实验中发现,胆红素干预可显著下调由 NF- κ B 调控的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 的 mRNA 表达和蛋白分泌,从转录水平上阻碍了炎症微环境的形成。iNOS 和环氧合酶-2 (COX-2) 的高表达是导致组织氧化损伤和疼痛的关键因素^[25]。Idelman 等^[26]研究发现,在 LPS 诱导的巨噬细胞和相关炎症模型中,胆红素通过抑制 NF- κ B 活化显著下调 iNOS 和 COX-2 的蛋白表达,进而减少 NO 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 的合成,这不仅减轻了炎症介质对组织的直接损伤,还可以通过降低 NO 来阻断 NO-ROS-过氧化硝酸盐这一恶性循环对组织的损伤。

在骨关节炎等退行性疾病中,MMP 的过度表

达导致细胞外基质降解^[27]。Zhao 等^[18]研究发现,胆红素可通过抑制 NF- κ B 信号通路显著下调软骨细胞中 MMP-13 的表达,进而减少 II 型胶原和聚集蛋白聚糖的降解,这一作用有助于改善软骨细胞外基质的合成和代谢平衡,延缓关节软骨的退行性病变。

3.4 与 Nrf2 信号通路的负调控关联

除直接作用外,胆红素对 NF- κ B 的抑制还涉及 Nrf2 通路的负调控机制。Li 等^[16]在关于代谢相关脂肪性肝病的机制研究中发现,胆红素作为 HO-1 的代谢产物,可通过激活 Nrf2 核转位促进 HO-1 的高表达。HO-1 的代谢产物(包括内源性 CO 和胆红素本身)可抑制 I κ B α 的降解,进而阻止 NF- κ B 的活化。此外,Nrf2 通路的激活还会降低胞内 ROS 水平,从而减弱 ROS 对 IKK 复合物的氧化激活作用。这种 Nrf2 与 NF- κ B 之间的关联机制进一步增强了胆红素的抗炎效能。

4 调控 MAPK 信号通路

MAPK 信号通路是真核细胞将细胞外刺激转化为细胞反应的关键信号转导系统,主要包括细胞外调节蛋白激酶(ERK)、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和 p38 MAPK 3 个亚族。在氧化应激、感染或毒物暴露下,MAPK 通路的过度磷酸化激活是引发炎症风暴和细胞凋亡的核心机制^[28]。研究表明,胆红素能够作为一种有效的信号调节剂特异性干预 MAPK 通路的磷酸化状态,从而发挥细胞保护作用。

4.1 拮抗重金属诱导的神经元 MAPK 磷酸化

重金属砷具有显著的神经毒性,其致病机制与诱导神经元内氧化应激、MAPK 通路的异常激活相关。盛紫依等^[9]研究发现,在小鼠海马神经元模型中,砷暴露导致 JNK、p38 和 ERK 蛋白的磷酸化水平显著升高,打破 B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白(Bcl-2/Bax)平衡,诱导细胞凋亡。而胆红素能有效拮抗这一过程,将上述 3 种蛋白的磷酸化水平逆转至接近正常状态。这种广泛的去磷酸化作用切断了砷诱导的毒性信号传导,从分子层面解释了胆红素拮抗重金属神经毒性的生物学基础。

4.2 免疫应激下 p38 MAPK 的调节

在感染性疾病中,p38 MAPK 是调控炎症因子表达的关键节点。梁小明等^[29]在 LPS 诱导的大鼠脾脏炎症模型中,证实了胆红素对该通路的抑制作用。研究表明,LPS 刺激会激活脾细胞 TLR4/MyD88 信号轴,导致 p38 MAPK 磷酸化水平上升,引发脾细胞凋亡和免疫功能紊乱。静脉输注胆红素表现出

剂量相关的抗炎效应,显著下调了 MyD88 的表达,并抑制 p38 MAPK 的过度磷酸化。这种干预阻断了信号由膜受体向核内的传递,减少了炎症介质的合成,证实胆红素具有免疫负调控作用。

4.3 靶向调控 WNK1-ERK 轴

深入的分子机制研究显示,胆红素对 MAPK 通路的调控可能涉及特定的上游激酶靶点。基于磷酸化蛋白质组学的分析发现,胆红素能够结合并激活 WNK1 激酶。WNK1 的活化被证实能抑制 ERK1/2 (MAPK3/1)、c-Jun 的活性,形成胆红素-WNK1-ERK 抑制轴^[30]。这一机制在银屑病研究中得到验证,胆红素通过抑制 p38 MAPK、信号转导和转录激活因子 3 (STAT3) 通路的磷酸化,有效减少了角质形成细胞的炎症反应^[31]。

5 调控线粒体功能稳态

线粒体作为细胞能量代谢和信号转导的中心,其功能稳态与细胞在应激环境下的存活模式密切相关。氧化应激引发的线粒体功能障碍可导致脂质过氧化、炎症小体激活和促炎性细胞死亡^[32]。研究证实,胆红素及其代谢分子可通过多维度的线粒体调节机制发挥细胞对氧化应激的保护作用。

5.1 抑制线粒体膜脂质过氧化并维持酶系稳态

线粒体膜富含不饱和脂肪酸,易受 ROS 攻击而发生脂质过氧化。韩春华等^[33]在力竭运动骨骼肌模型中观察到,生理浓度胆红素干预能降低线粒体丙二醛(MDA)含量,维持线粒体膜的完整性。此外,胆红素处理可以抑制运动导致的谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和超氧化物歧化酶(SOD)活性下降^[34]。这种对线粒体膜和抗氧化酶系的保护有助于维持线粒体的氧化还原平衡。

5.2 限制 mt-ROS 释放和阻断 NLRP3 炎症小体激活

mt-ROS 是激活 NLRP3 炎症小体的重要上游信号^[35]。在 LPS/ATP 诱导的巨噬细胞中,胆红素干预使 mt-ROS 水平降低约 50%,并改善线粒体形态和膜电位($\Delta\Psi_m$)^[36]。研究表明,胆红素可以稳定线粒体膜、限制 mt-ROS 释放,进而抑制 ASC 寡聚化和 Pro-caspase-1 活化,从而阻断 NLRP3 炎症小体组装^[36]。

5.3 改善线粒体功能障碍

Wei 等^[37]研究结果表明,对于香烟烟雾提取物诱导的线粒体功能障碍,胆红素干预有助于恢复巨噬细胞 ATP 水平,改善线粒体超微结构。在这个过程中,胆红素通过维持线粒体的完整性减少了线粒

体损伤相关分子模式 (DAMPs) 向胞浆的释放, 进而抑制了细胞焦亡和坏死。

6 调控生长停滞特异性蛋白 6/酪氨酸激酶/细胞因子信号转导抑制因子 3 (Gas6-Axl-SOCS3) 信号轴

Gas6-Axl-SOCS3 轴是一个关键的免疫调节和组织保护信号通路, 可以通过内源性负反馈调节机制来抑制炎症反应, 并重塑免疫微环境。相关研究表明, Gas6-Axl-SOCS3 信号轴在胆红素免疫调节机制中具有重要意义。Axl 属于 TAM 受体家族, 是一种能够负向调节免疫反应的受体酪氨酸激酶。Zhang 等^[38]研究发现, 胆红素能够上调 Gas6 的表达和分泌, 通过增加配体浓度诱导 Axl 受体的磷酸化激活。Axl 的激活进一步启动下游信号转导, 从而显著上调 SOCS3 的转录水平。SOCS3 作为一种关键的负反馈调节蛋白能够竞争性结合或降解 TLR4 通路中的适配分子 (如 TRAF6), 从而抑制炎症信号的胞内传导^[39]。在 Axl 基因敲除模型中, 胆红素诱导 SOCS3 表达和抑制 LPS 信号的效应显著减弱, 进一步证实了该信号轴在胆红素免疫调节机制中的重要地位^[38]。

胆红素可以通过调节 Gas6-Axl-SOCS3 信号轴来重塑免疫微环境。在 LPS 刺激下, 巨噬细胞极化为促炎的 M1 型, 而胆红素通过 Gas6-Axl-SOCS3 轴促使其向抗炎修复的 M2 型转化。研究证实, 胆红素处理不仅显著下调了 M1 型标志物 (如 iNOS、TNF- α) 的转录, 同时大幅上调了 M2 型特异性标志物 (如 Arg-1、IL-10) 水平, 说明胆红素可以通过调控 Gas6-Axl-SOCS3 信号轴来改变巨噬细胞极化, 进而重塑利于组织修复的免疫微环境^[38-39]。

7 调控过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 信号通路

胆红素作为内源性信号分子, 还具有类似激素的生物活性, 可以调节多种受体, 如芳香烃受体 (AHR)、组成型雄烷受体 (CAR) 和 PPAR^[40]。PPAR α 是调节脂质代谢的相关转录因子。研究结果表明, 胆红素一方面可以作为 PPAR α 的配体激活该受体, 另一方面可以显著升高 PPAR α 蛋白表达水平^[41-44]。这种对 PPAR α 表达和活性的调节可以促进脂肪酸氧化和转运相关基因的转录, 从而改善代谢灵活性, 并可能协同 HO-1 系统维持代谢稳态^[44]。针对代谢相关脂肪性肝病中 PPAR α 表达降低的现象, Hinds 等^[45]提出了胆红素可能作为一种选择性过氧化物酶体增殖物激活受体 α 调节剂 (SPPARM) 发

挥作用的假说。临床数据也显示血清胆红素水平与代谢相关脂肪性肝病发病率呈负相关, 提示调控胆红素水平可能对代谢综合征具有改善作用^[46]。

8 结语

现有研究表明, 胆红素早已超越了“代谢废物”的传统定义, 是机体应对氧化应激和炎症反应的重要防御武器。胆红素的保护作用体现在一个多维度的调控网络中。在分子层面, 胆红素不仅能直接清除自由基, 还能通过抑制 NOX、XO 等酶的活性从源头上切断活性氧的生成。同时它能精准调控 NF- κ B、MAPK 等关键信号通路, 阻断炎症信号向细胞核内的传递。在细胞和细胞器层面, 胆红素通过维护线粒体功能的完整性和抑制 NLRP3 炎症小体的激活避免了细胞的过度损伤。此外, 胆红素作为一种代谢产物, 还具有类似于激素的生物活性, 起到调控改善代谢的作用。

胆红素在体内外实验中确实表现出了明确的药理活性, 但在实际应用中面临着严峻的挑战, 低溶解和不稳定性严重阻碍了它向临床药物的转化。纳米技术为解决这一难题提供了新的思路。智能递送平台通过包裹或修饰胆红素有效克服了其溶解性差的缺点, 这种技术不仅可以提高胆红素的生物利用度, 还可以实现药物在病灶部位的精准聚集。在实验性结肠炎和缺血再灌注损伤等炎症模型中, 多种胆红素纳米制剂已经展现出了优越的治疗潜力。然而, 胆红素纳米载体的体内代谢过程、免疫安全性、安全剂量范围均尚无定论, 这些安全性和有效性的问题是未来将其推向临床应用必须突破的瓶颈。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang Y, Luan H, Song P. Bilirubin metabolism and its application in disease prevention: Mechanisms and research advances [J]. *Inflamm Res*, 2025, 74(1): 81.
- [2] Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Bilirubin-new insights into an old molecule [J]. *Biochem Med*, 2025, 35(2): 172-185.
- [3] Vitek L. Bilirubin as a signaling molecule [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(4): 1335-1351.
- [4] 曹雨欣, 王喆, 赵立, 等. 胆红素生理功能及获取途径的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2025, 42(9): 1575-1582.
- [5] 易翔, 黄天琪, 陈科宇, 等. 金属离子对竹叶黄酮醇溶液的颜色参数及抗氧化活性影响的研究 [J]. *中国酿造*, 2025, 44(12): 171-175.

- [6] Dinicolantonio J J, Mccarty M F, O'keefe J H. Antioxidant bilirubin works in multiple ways to reduce risk for obesity and its health complications [J]. *Open Heart*, 2018, 5(2): e000914.
- [7] Vermot A, Petit-Härtlein I, Smith S M, *et al.* NADPH oxidases (NOX): An overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(6): 890.
- [8] Vogel M E, Zucker S D. Bilirubin acts as an endogenous regulator of inflammation by disrupting adhesion molecule-mediated leukocyte migration [J]. *Inflamm Cell Signal*, 2016, 3(1): e1178.
- [9] 盛紫依, 刘婕瑜, 王丹, 等. 基于神经元细胞内 MAPK、PI3K 和 Nrf2 信号通路的砷与胆红素配伍减毒机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(7): 151-158.
- [10] Vilchis-Landeros M M, Matuz-Mares D, Vázquez-Meza H. Regulation of metabolic processes by hydrogen peroxide generated by NADPH oxidases [J]. *Processes*, 2020, 8(11): 1424.
- [11] Granger D N, Kviety P R. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept [J]. *Redox Biol*, 2015, 6: 524-551.
- [12] Vogel M E, Idelman G, Konaniah E S, *et al.* Bilirubin prevents atherosclerotic lesion formation in low-density lipoprotein receptor-deficient mice by inhibiting endothelial VCAM-1 and ICAM-1 signaling [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(4): e004820.
- [13] Di A, Mehta D, Malik A B. ROS-activated calcium signaling mechanisms regulating endothelial barrier function [J]. *Cell Calcium*, 2016, 60(3): 163-171.
- [14] Karunatileke N C, Fast C S, Ngo V, *et al.* Nrf2, the major regulator of the cellular oxidative stress response, is partially disordered [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7434.
- [15] Qaisiya M, Zabetta C D C, Bellarosa C, *et al.* Bilirubin mediated oxidative stress involves antioxidant response activation via Nrf2 pathway [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(3): 512-520.
- [16] Li N, Hao L, Li S, *et al.* The NRF-2/HO-1 signaling pathway: A promising therapeutic target for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *J Inflamm Res*, 2024: 8061-8083.
- [17] Huang Y, Li J, Li W, *et al.* Biliverdin/bilirubin redox pair protects lens epithelial cells against oxidative stress in age-related cataract by regulating NF-κB/iNOS and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2022, 2022(1): 7299182.
- [18] Zhao X, Duan B, Wu J, *et al.* Bilirubin ameliorates osteoarthritis via activating Nrf2/HO-1 pathway and suppressing NF-κB signalling [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(7): e18173.
- [19] 单佳铃, 程虹毓, 文乐, 等. TLR/MyD 88/NF-κB 信号通路参与不同疾病作用机制研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(4): 451-455.
- [20] 刘会领. 胆红素对新生儿脐血单核细胞 TLR4 表达和 IL-1β、IL-8 分泌的影响 [D]: 泸州: 泸州医学院, 2008.
- [21] 梁小明. 静脉注入胆红素对新生大鼠脾 MyD88、磷酸化 p38MAPK 蛋白表达及凋亡的影响 [D]: 泸州: 泸州医学院, 2012.
- [22] Zheng J D, He Y, Yu H Y, *et al.* Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(15): 1865.
- [23] Maleki M H, Vakili O, Tavakoli R, *et al.* Protective and curative effects of unconjugated bilirubin on gene expression of LOX-1 and iNOS in the heart of rats receiving high-fat diet and low dose streptozotocin: A histomorphometric approach [J]. *J Inflamm*, 2024, 21(1): 26.
- [24] 陈敏, 陈昌辉, 刘会领, 等. 胆红素对新生儿脐血单核细胞 NF-κB 表达的影响 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(3): 635-638.
- [25] Nogawa S, Forster C, Zhang F, *et al.* Interaction between inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 after cerebral ischemia [J]. *Proc Natl Acad Sci Belarus-Agrar Ser*, 1998, 95(18): 10966-10971.
- [26] Idelman G, Smith D L, Zucker S D. Bilirubin inhibits the up-regulation of inducible nitric oxide synthase by scavenging reactive oxygen species generated by the toll-like receptor 4-dependent activation of NADPH oxidase [J]. *Redox Biol*, 2015, 5: 398-408.
- [27] 罗媚, 杜信眉, 周学东. 基质金属蛋白酶与骨关节炎发生发展关系的研究进展 [J]. *四川大学学报: 医学版*, 2023, 54(1): 77-82.
- [28] 魏世举, 陈思羽, 陈蕊, 等. 中药调控 MAPK 信号通路治疗代谢相关性脂肪性肝病研究进展 [J/OL]. *中国中药杂志* [2025-12-08]. <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20251205.701>.
- [29] 梁小明, 陈昌辉, 邵天伟, 等. 静脉注入胆红素对新生大鼠脾磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶蛋白表达和细胞凋亡的影响 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(12): 931-935.
- [30] Mao L, Lu J, Yang Q, *et al.* Bilirubin targeting WNK1 to alleviate NLRP3-mediated neuroinflammation [J]. *Adv Sci*, 2025: 2407349.
- [31] Bharatha M, Nandana M B, Praveen R, *et al.* Unconjugated bilirubin and its derivative ameliorate IMQ-induced psoriasis-like skin inflammation in mice by inhibiting MMP9 and

- MAPK pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111679.
- [32] Liu J, Zhou J, Luan Y, *et al*. cGAS-STING, inflammasomes and pyroptosis: An overview of crosstalk mechanism of activation and regulation [J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1): 22.
- [33] 韩春华, 王生, 王元勋. 胆红素对急性运动所致骨骼肌线粒体氧化应激的保护作用 [J]. *中国运动医学杂志*, 2001, 20(1): 27-28.
- [34] 韩张, 胡萍, 倪道凤. 胆红素诱导神经细胞凋亡及其对线粒体膜电位的影响—胆红素对中枢神经细胞损伤机理的研究 [J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 37(4): 243-246.
- [35] Zhan X, Li Q, Xu G, *et al*. The mechanism of NLRP3 inflammasome activation and its pharmacological inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 13: 1109938.
- [36] Li Y, Sheng H, Yan Z, *et al*. Bilirubin stabilizes the mitochondrial membranes during NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115204.
- [37] Wei J, Tian Y, Wei J, *et al*. Bilirubin regulates cell death type by alleviating macrophage mitochondrial dysfunction caused by cigarette smoke extract [J]. *Redox Rep*, 2024, 29(1): 2382946.
- [38] Zhang S, Fan Y, Zheng B, *et al*. Bilirubin improves gap junction to alleviate doxorubicin-induced cardiotoxicity by regulating AMPK-Axl-SOCS3-Cx43 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 828890.
- [39] Jiang K M, Luan Y Q, Shen N, *et al*. Bilirubin alleviates spinal cord injury by enhancing SOCS3-mediated anti-inflammatory effects via Gas6-Axl signaling [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(9): e70538.
- [40] Punzo A, Silla A, Fogacci F, *et al*. Bile acids and bilirubin role in oxidative stress and inflammation in cardiovascular diseases [J]. *Diseases*, 2024, 12(5): 103.
- [41] Taghizadeh M, Maleki M H, Vakili O, *et al*. Bilirubin, a hepatoprotective agent that activates SIRT1, PGC-1 α , and PPAR- α , while inhibiting NF- κ B in rats with metabolic-associated fatty liver disease [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 29244.
- [42] De Gregorio E, Colell A, Morales A, *et al*. Relevance of SIRT1-NF- κ B axis as therapeutic target to ameliorate inflammation in liver disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3858.
- [43] 谭君, 张弛, 董严, 等. 胆红素上调 PPAR α /CPT1A 降低 Huh7 细胞对索拉非尼的敏感性 [J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(16): 1606-1612.
- [44] Stec D E, Tiribelli C, Badmus O O, *et al*. Novel function for bilirubin as a metabolic signaling molecule: Implications for kidney diseases [J]. *Kidney360*, 2022, 3(5): 945-953.
- [45] Hinds Jr T D, Adeosun S O, Alamodi A A, *et al*. Does bilirubin prevent hepatic steatosis through activation of the PPAR α nuclear receptor? [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 95: 54-57.
- [46] Kwak M-S, Kim D, Chung G E, *et al*. Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2012, 18(4): 383.

[责任编辑 解学星]