

本文引用: 公维磊, 王蕾, 于杨, 等. 胆红素在动脉粥样硬化机制中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(8): 712-718. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.08.010.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2024)32-08-0712-07

## 胆红素在动脉粥样硬化机制中的研究进展

公维磊<sup>1</sup>, 王蕾<sup>1</sup>, 于杨<sup>2</sup>, 刘培庆<sup>1,3</sup>

1. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院(药物研究所), 山东省济南市 250117; 2. 山东第一医科大学(山东省医学科学院)实验动物学院(省实验动物中心), 山东省济南市 250117; 3. 中山大学药学院, 广东省广州市 510006

[摘要] 动脉粥样硬化是一种慢性血管壁病变, 是心血管疾病最常见的病理改变, 其发病机制与炎症反应、氧化应激和脂质沉积等密切相关。胆红素本身具有抗氧化、抗炎等生物学活性, 具有心血管保护作用。因此, 本文总结了胆红素在动脉粥样硬化发生发展过程中的作用机制以及其研究进展。

[关键词] 胆红素; 动脉粥样硬化; 氧化应激; 炎症反应; 脂质沉积

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Progress of bilirubin in the mechanism of atherosclerosis

GONG Weilei<sup>1</sup>, WANG Lei<sup>1</sup>, YU Yang<sup>2</sup>, LIU Peiqing<sup>1,3</sup>

1. School of Pharmaceutical Sciences & Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250117, China; 2. School of Laboratory Animal & Shandong Laboratory Animal Center, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan, Shandong 250117, China; 3. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510006, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic vascular wall disease and the most common pathological change in cardiovascular disease. Its pathogenesis is closely related to inflammation, oxidative stress, and lipid deposition. Bilirubin itself has biological activities such as antioxidant and anti-inflammatory effects, and has a protective effect on the cardiovascular system. This article summarizes the mechanism of bilirubin in the development of atherosclerosis and its research progress.

[KEY WORDS] bilirubin; atherosclerosis; oxidative stress; inflammation; lipid deposition

### 1 胆红素的来源与代谢途径

胆红素(bilirubin)由铁卟啉化合物代谢而来, 分子式为 $C_{33}H_{36}N_4O_6$ , 相对分子质量为 584.66 Da, 不溶于水, 易溶于碱、苯、氯仿等有机溶剂, 提纯干燥后呈淡黄色。胆红素是一种开链的四吡咯化合物, 具有卷曲结构, 能增加疏水性, 有利于其进入脂质分子内部; 共轭双键以及活性氢原子是其抗氧化特性的结构基础<sup>[1]</sup>。

胆红素是血红素(heme)分解代谢的产物, 细胞

色素 P450 和其他含有血红素的蛋白是细胞内胆红素的来源<sup>[2]</sup>。血红素是许多重要的细胞内酶的组成部分, 在哺乳动物中绝大多数来源于肝、脾及骨髓巨噬细胞在清除衰老红细胞时释放的血红蛋白(hemoglobin, Hb)的分解代谢<sup>[3]</sup>。血红素在血红素加氧酶(heme oxygenase, HO)的作用下被还原成胆绿素(biliverdin)、一氧化碳(carbon monoxide, CO)、Fe。胆绿素经过胆绿素还原酶(biliverdin reductase, Bvra)进一步被还原为非结合胆红素(unconjugated bilirubin, UCB)。UCB 与血清白蛋白结合后被运输

[收稿日期] 2023-12-14

[修回日期] 2024-03-23

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81970385); 山东省自然科学基金面上项目(ZR2019MH021); 中国博士后科学基金面上项目(2022M721336)

[作者简介] 公维磊, 硕士研究生, 研究方向为脂类代谢与动脉粥样硬化相关疾病, E-mail: a13127136864@163.com。通信作者于杨, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为脂类代谢与动脉粥样硬化和炎症性疾病, E-mail: yyu@sdfmu.edu.cn。通信作者刘培庆, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药理学与动脉粥样硬化的发病机制及相关新药研究, E-mail: liupq@mail.sysu.edu.cn。

至肝脏,在肝细胞经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A1 (UDP-glucuronosyltransferase 1A1, UGT1A1) 的催化形成水溶性的结合胆红素 (conjugated bilirubin, CB)。CB 通过胆汁酸分离机制从肝细胞中分泌,随胆汁排泄到肠道,绝大多数在肠道菌群的作用下生成粪胆原后排出体外,另外约有 10% ~ 20% 的胆素原被肠道黏膜细胞重吸收,经门静脉再次进入肝脏,形成胆素原的肝肠循环<sup>[4]</sup>(图 1)。

体内约 80% ~ 85% 的胆红素由胆绿素生成,约 15% ~ 20% 胆红素来源于肌红蛋白、细胞色素的分

解。在人体内,每天约有 250 ~ 350 mg 胆红素通过血红蛋白的分解产生<sup>[5]</sup>。生理情况下,人体血液中总胆红素 (total bilirubin, TBL) 浓度为 1.7 ~ 17.1  $\mu\text{mol/L}$ ,UCB 正常范围为 1.7 ~ 13.68  $\mu\text{mol/L}$ ,CB 浓度为 0 ~ 3.42  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[6]</sup>。血清 TBL 浓度过高时可诱发异常的病理改变,例如 Child-Pugh 指数表明 TBL > 35  $\mu\text{mol/L}$  是失代偿性肝硬化的重要诊断指标<sup>[7]</sup>。较高的 TBL 水平还可引起神经功能障碍,伴有轻微脑缺陷,或更严重的核黄疸,甚至死亡等。

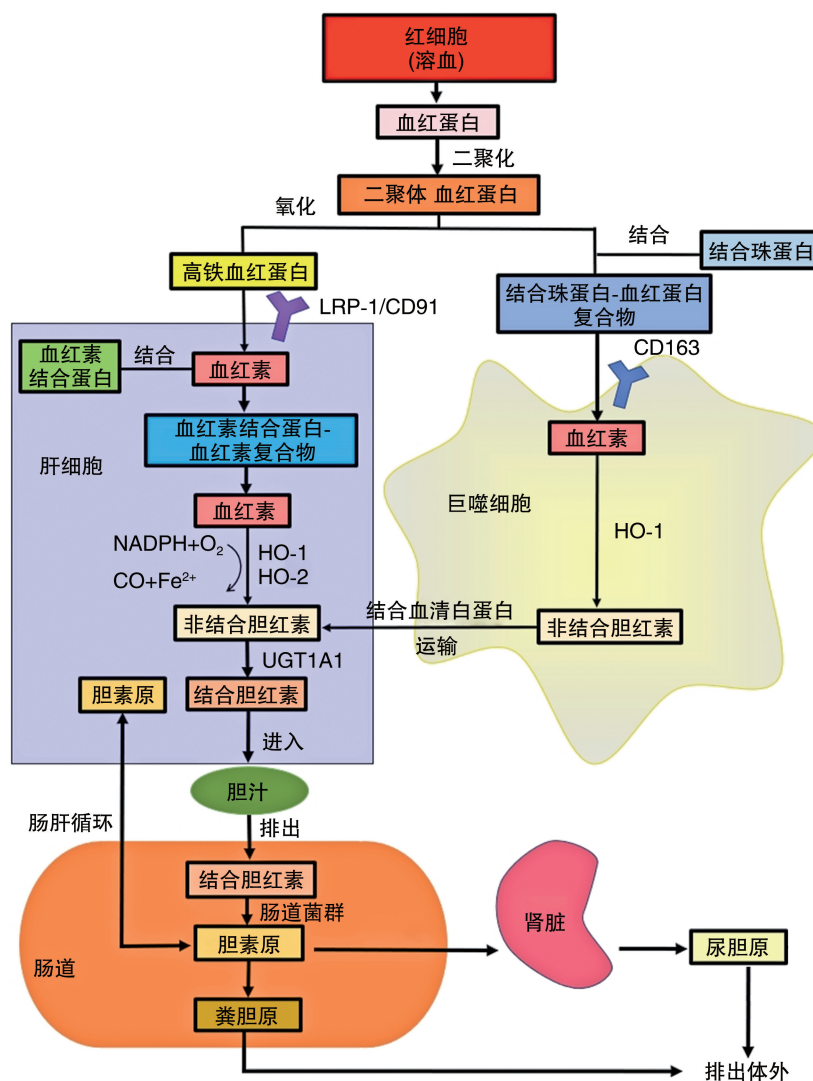


图 1. 胆红素的来源与代谢途径

Figure 1. The sources and metabolic pathways of bilirubin

## 2 胆红素与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种病因复杂的慢性血管壁炎症病变,病理改变包括动脉内

膜下脂质沉积成斑块而引起动脉血管壁突起、血管狭窄以及斑块破裂。As 的危险因素有多种,包括高胆固醇血症、高血压、糖尿病和吸烟等;其发病机制复杂,主要与炎症反应、氧化应激及脂质浸润等密

切相关<sup>[8]</sup>。人群研究发现,循环中 TBL 浓度与心血管疾病呈负相关<sup>[9]</sup>。胆红素通过清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)发挥抗氧化作用<sup>[10]</sup>; Zhu 等<sup>[11]</sup>发现胆红素通过减弱单核细胞趋化活性、白细胞对血管的黏附以及减少促炎细胞因子的产生发挥抗炎作用;轻度升高的胆红素还能减弱内皮功能障碍<sup>[12]</sup>。因此,胆红素具有一定的心血管保护特性(图 2)。

### 3 胆红素抗动脉粥样硬化的机制

#### 3.1 胆红素的抗氧化作用

氧化应激是导致许多疾病的主要原因之一,其中 ROS 的过度产生是氧化应激的关键因素。ROS 可以参与炎症、内皮功能障碍和脂质代谢过程,促进 As 的发生发展<sup>[13]</sup>。胆红素是一种内源性抗氧化剂,可以增强抗氧化效力、清除 ROS 并抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)活性从而降低氧化应激水平。现已证明,胆红素是一种天然的 ROS 清除剂<sup>[10,14]</sup>,1 mol 胆红素与血清白蛋白结合后可清除 2 mol 自由基,它不仅以防止 ROS 引起的组织损伤和氧化应激,增加一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度,还可防止白蛋白与脂肪酸结合发生过氧自由基诱导的氧化作用<sup>[15-16]</sup>。此外,胆红素还能抑制血管中 ROS 的主要来源 NADPH 氧化酶的活性<sup>[17]</sup>。胆红素与 As 病变中的脂质或白蛋白结合,发挥特定的抗氧化-抗脂质过氧化作用<sup>[18]</sup>。

此外,HO 作为血红素降解途径的首个限速酶,主要有两种亚型,即诱导型 HO-1 以及组成型 HO-2,通常认为 HO-1 在氧化应激方面具有保护作用<sup>[19]</sup>。HO-1 催化血红素降解的产物具有调节免疫、抗凋亡和舒张血管等作用<sup>[20]</sup>。CO 不仅能够舒张血管还能抑制内皮细胞凋亡;而胆绿素被还原为胆红素后,可以清除羟基自由基和超氧阴离子,从而改善脂质过氧化损伤<sup>[21]</sup>。Bvra 也是已知的抗氧化剂,通过增加糖尿病大鼠伤口中的抗氧化酶活性而减少脂质过氧化,以达到清除 ROS 的目的<sup>[22]</sup>。

结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)又称触珠蛋白,是一种丰富的血浆糖蛋白,存在于所有哺乳动物的血清中,主要在肝脏中合成,也可由其他类型的细胞分泌,例如单核巨噬细胞和中性粒细胞。此外,肝外组织如人小肠上皮、子宫内膜以及小鼠脂肪组

织、肝脏和肺中均发现 Hp mRNA 的表达<sup>[23]</sup>。Hp 有 Hp1 和 Hp2 两种等位基因,构成 Hp1-1、Hp2-1 和 Hp2-2 三种基因型,三种基因型的生理功能存在差异, Hp1-1 主要具有抗氧化作用, Hp2-2 可使 As 斑块变得不稳定,导致 As 血栓形成。Hp2-2 基因型的冠心病患者,其冠状动脉狭窄病变程度较为严重,这表明 Hp2-2 基因型可能与冠心病的发生发展相关<sup>[24]</sup>。

Hb 是促动脉粥样硬化性心血管疾病的重要因素之一,它能增加循环中亚铁血红素含量,清除 NO,促进 ROS 生成,导致内皮细胞活化,诱导平滑肌细胞增殖,进一步加重 As。Hb 在炎症、损伤和 As 斑块的局部部位释放,当释放到血液中时,由于其易插入细胞膜,造成血管损伤,血红素被分解,释放出 Fe<sup>2+</sup>可直接氧化低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),促进泡沫细胞的生成,加速 As 病变<sup>[25]</sup>。当血管内红细胞溶血时,游离 Hb 二聚化后具有较高的亲和力,能与 Hp 迅速结合,形成 Hp-Hb 复合物后被单核巨噬细胞表面的 CD163 受体迅速清除<sup>[26-27]</sup>,复合物半衰期为 10 ~ 30 min,该过程使得大量 Hb 被清除,以达到保护血管免受氧化损伤的目的<sup>[28]</sup>。

综上,胆红素的抗氧化作用主要体现在对 ROS 的清除,能够减轻氧化应激损伤;在血红素的代谢途径中,HO-1、Bvra、Hp-Hb 复合物等也能通过降低氧化应激水平,发挥抗氧化作用。

#### 3.2 胆红素的抗炎作用

在生理浓度下,胆红素具有强大的抗炎特性。在胰岛细胞移植小鼠模型中,胆红素治疗组小鼠比对照组小鼠存活率高,这表明胆红素可诱导调节性 T 细胞增殖并抑制促炎和促凋亡基因的表达<sup>[23]</sup>。胆红素和 HO 均具有抗炎特性,可防止氧化剂诱导的微血管白细胞黏附,HO 在血管损伤时也起着血管舒张和抗增殖剂的作用。血清胆红素水平与促炎细胞因子如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(interleukin-6, IL-6)等呈负相关<sup>[24]</sup>。此外,胆红素具有抗补体作用,因此可以防止血栓形成和增加,而 As 作为一种慢性炎症性病变,胆红素的这种抗炎作用可能在 As 炎症进程中起到拮抗作用。

血浆中大多数胆固醇存在于 LDL 中,在 ROS 作用下,LDL 被氧化为氧化型 LDL(oxidized LDL, ox-LDL),刺激内皮细胞释放多种炎症因子,诱导单核细胞黏附并迁移进入动脉内膜,进而转化成巨噬细

胞,促进其摄取脂蛋白形成泡沫细胞,最终导致粥样斑块的形成<sup>[29]</sup>。As 病变中,胆红素在泡沫细胞中积累,这表明血红素发生降解<sup>[30]</sup>。在脓毒症和缺血再灌注损伤动物模型中,胆红素通过抑制黏附分子的表达、抑制炎症细胞浸润和降低促炎细胞因子水平等机制表现出明显的抗炎活性<sup>[11]</sup>。血清胆红素可介导 HO-1 的抗炎作用,抑制单核巨噬细胞极化,抑制感染过程中的补体反应,增加 HO-1 活性,抑制炎症反应<sup>[6]</sup>。

内皮功能障碍是 As 的早期特征,胆红素可减轻血管内皮功能障碍。在某些病理情况下,内皮细胞在内外致病因素的影响下会发生功能障碍,具体表现为 NO 生成减少、血管通透性及 ROS 生成增加<sup>[31]</sup>。胆红素通过清除 ROS 防止氧化应激,进而改善内皮功能障碍,降低 As 发病率<sup>[32]</sup>。Dekker 等<sup>[33]</sup>证实,在人体中,人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)蛋白酶抑制剂引起的血浆胆红素升高,可以显著改善 2 型糖尿病患者内皮功能障碍。UCB 在预防糖尿病慢性后遗症内皮功能障碍方面已得到证实。内皮细胞过表达 HO-1 可显著降低 TNF- $\alpha$  诱导的 E 选择素和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达。Bvra 通过抑制 E 选择素、VCAM-1、巨噬细胞炎症蛋白 1(macrophage inflammatory protein-1, MIP-1) 和巨噬细胞集落刺激因子的表达来抑制内皮细胞的激活<sup>[19,34]</sup>。冠状动脉微血管内皮细胞中 HO-1 过表达可抑制 As 病变中血红素积累产生的毒性<sup>[35]</sup>。

另外,血红素结合蛋白(hemopexin, Hpx)是一种急性期反应蛋白,主要在肝细胞内合成。病理情况下,红细胞破裂后释放大量 Hb, Hb 进一步分解为珠蛋白和血红素,后者与血浆中的 Hpx 等比例结合,形成 Hpx-血红素复合物在肝脏或其他细胞表面被低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 重组蛋白(recombinant low density lipoprotein receptor related protein-1, LRP-1)/CD91 受体介导的内吞作用所摄取<sup>[36]</sup>,从而减少血红素积累的毒性。

与 ApoE 基因敲除小鼠相比, Hpx 与 ApoE 双基因敲除小鼠主动脉根部的 As 斑块负荷更重, Hpx 在减轻血红素诱导的氧化应激、改善高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL) 炎症特性、调节巨噬细胞表型和功能方面具有积极作用,并能抑制 ApoE 基因敲除小鼠 As 的进展<sup>[37]</sup>。肝源性 Hpx 被巨噬细胞摄取后可下调炎性调节因子的表达,从而减缓炎

性浸润,并对心脏起到保护作用<sup>[38]</sup>。Hpx 不仅可以阻止血红素插入细胞膜和血浆脂蛋白,抑制其与过氧化物的反应,还能清除血红素产生的毒性,并调节血红素稳态<sup>[39]</sup>。因此,循环血红素的清除可能是 Hpx 防止氧化应激以及相关炎症疾病(如心脑血管疾病、脓毒性休克等)的主要机制,从而减轻组织损伤。

综上,胆红素抗炎作用的机制包括抑制巨噬细胞极化、抑制黏附分子表达、抑制补体活化、减轻内皮功能障碍以及清除循环血红素等,这些机制共同作用,使胆红素发挥抗炎作用,减轻炎症反应、保护组织免受炎症损伤。

### 3.3 胆红素对平滑肌细胞的作用

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)在内皮下迁移聚集可促进各种炎症反应,加速原发性 As 斑块形成<sup>[40]</sup>。血红素可直接激活 VSMC,促进细胞增殖和迁移<sup>[41]</sup>。但是,较高浓度的胆红素抑制血管损伤大鼠模型中新生内膜的增生,进而抑制 VSMC 增殖,体外给予胆红素可诱导 VSMC 凋亡<sup>[42]</sup>。在人体研究中,胆红素对内膜形成的抑制作用已得到证实<sup>[43]</sup>。Stoekius 等<sup>[44]</sup>进一步证实了胆红素能抑制人冠状动脉平滑肌细胞的增殖。此外,在人体 As 斑块及暴露于 ox-LDL 的血管内皮细胞和平滑肌细胞中发现大量 HO-1 mRNA 和蛋白表达,这表明 HO-1 与 As 具有相关性<sup>[45]</sup>。

综上,胆红素不仅可以抑制平滑肌细胞的增殖与迁移,还能防止新生内膜的形成,从而发挥对动脉壁的保护作用<sup>[46]</sup>。

### 3.4 胆红素对胆固醇代谢的调节作用

研究发现,轻度升高的胆红素可以显著降低总胆固醇、ox-LDL 等水平<sup>[47]</sup>。肝脏是合成胆固醇的主要场所,体内约有 70% ~ 80% 胆固醇由肝脏合成。乙酰 CoA 是机体合成胆固醇的原料,其中间产物在羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A reductase, HMGR)的催化下被还原为甲羟戊酸, HMGR 是内源性胆固醇合成的关键限速酶<sup>[48]</sup>。Wen 等<sup>[49]</sup>研究发现胆红素水平升高可降低肝脏 HMGR mRNA 以及蛋白的表达,其作用机制是胆红素可以加速 HMGR 泛素化降解途径,抑制胆固醇的合成<sup>[50]</sup>。在动物和人体研究中均已证明,胆红素可以减轻胆固醇被氧化<sup>[51-52]</sup>。因此,胆红素抗 As 的原因可能包括改善胆固醇代谢和减轻胆固醇氧化。

UCB 可通过促进肠道内胆固醇的分泌,清除体内多余的胆固醇,胆红素经非胆道途径清除血清胆

固醇的作用机制尚未完全明确<sup>[49]</sup>。研究表明,轻度升高的胆红素能通过激活芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)信号通路来调节胆固醇和脂质代谢,现已证明 AhR 在抗氧化中发挥作用<sup>[53-54]</sup>。胆红素能显著降低 ApoE 基因敲除小鼠肝脏中的脂质沉积,肝脏脂肪变性部分是通过过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (perxisome proliferation-activated receptor alpha, PPAR $\alpha$ ) 机制介导的,胆红素激活 PPAR $\alpha$  受体并且抑制脂质氧化,降低血脂,因而能抑制 As 的发生发展<sup>[49]</sup>。

综上,胆红素对胆固醇的调节作用主要体现在抑制胆固醇合成以及促进胆固醇代谢及减轻脂肪在肝脏积累,因而降低 As 发生风险。

### 3.5 胆红素缺乏对动脉粥样硬化的影响

Bvra 是胆红素合成的限速酶,Bvra 缺失引起的胆红素缺乏可加速 As 的发生并使 As 斑块不稳定,具体表现为纤维帽变薄、斑块内出血以及中性粒细胞炎性浸润增加等<sup>[55]</sup>。纤维帽的主要成分是胶原蛋白,髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)作为各

种慢性炎症疾病的生物标志物,与心血管疾病的发生存在密切联系,其衍生物次氯酸可以激活金属蛋白酶,直接降解胶原蛋白<sup>[56]</sup>。相关研究发现,对 ApoE 基因敲除小鼠进行串联狭窄(tandem stenosis, TS)手术后可在同一模型中观察到稳定性与不稳定性斑块,Bvra 缺失引起的胆红素缺乏,使得 MPO 活性增加,纤维帽变薄,加重小鼠 As 斑块脆性<sup>[55]</sup>。在人冠状动脉不稳定性斑块中可以发现血红素代谢增高而引起的胆红素升高,这可能是由于斑块内出血(intraplaque hemorrhage, IPH)引起的代偿反应<sup>[18]</sup>。Bvra 缺失导致胆红素缺乏,易引起高脂血症、全身氧化应激、炎症、内皮功能障碍增加以及肝脏脂肪变性等。

综上所述,在 Bvra 缺失引起的胆红素缺乏而致 As 的表型中,选择性增加了 As 斑块脆性,增加了急性心血管事件发生风险。因此,适当增加循环中胆红素浓度也许可以作为降低心血管疾病风险的一种策略。

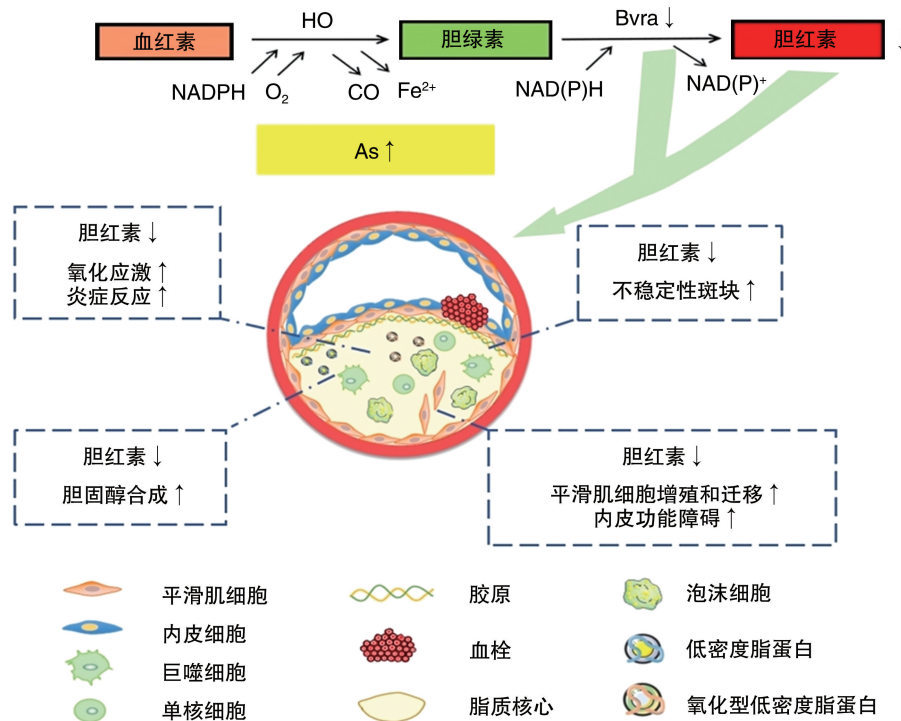


图 2. 胆红素在动脉粥样硬化中的作用机制  
Figure 2. Mechanism of bilirubin in atherosclerosis

## 4 结语与展望

血清胆红素浓度与 As 发生呈负相关,但其机制尚未完全明确。胆红素作为一种内源性抗氧化剂,

不仅可以防止机体内氧化应激,改善内皮功能障碍,抑制炎症的发生,还可以调节胆固醇的合成与代谢,参与 As 病变的多个方面。胆红素缺乏会引起 As 斑块纤维帽变薄,斑块脆性增加,从而加剧心血

管事件发生风险。但由于胆红素代谢调控和分布涉及到机体多个方面,目前仍需更多深入研究和更全面的临床证据验证胆红素的抗 As 作用机制。

#### [参考文献]

- [1] CUI Y, WU C, LI L, et al. Toward nanotechnology-enabled application of bilirubin in the treatment and diagnosis of various civilization diseases[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 20: 100658.
- [2] STEC D E, TIRIBELLI C, BADMUS O O, et al. Novel function for bilirubin as a metabolic signaling molecule: implications for kidney diseases[J]. *Kidney* 360, 2022, 3(5): 945-953.
- [3] ADIN C A. Bilirubin as a therapeutic molecule: challenges and opportunities[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(10): 1536.
- [4] 魏梦婷, 孙曙光. 血清胆红素在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2021, 18(19): 184-188.  
WEI M T, SUN S G. Research progress of serum bilirubin in atherosclerosis[J]. *Med Innov China*, 2021, 18(19): 184-188.
- [5] KIRKBY K A, ADIN C A. Products of heme oxygenase and their potential therapeutic applications[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(3): F563-F571.
- [6] 杨俊娟, 程宇彤, 张钧华. 胆红素和氧自由基与心血管疾病的 关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14(8): 728-730.  
YANG J J, CHENG Y T, ZHANG J H. The relationship between bilirubin and oxygen free radicals and cardiovascular disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2006, 14(8): 728-730.
- [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. *中华传染病杂志*, 2005, 23(6): 421-431.  
Chinese Medical Association Liver Disease Branch, Chinese Medical Association Infectious Disease Branch. Guidelines for chronic hepatitis B prevention and treatment[J]. *Chin J Infect Dis*, 2005, 23(6): 421-431.
- [8] TUCKER B, EPHRAUMS J, KING T W, et al. Impact of impaired cholesterol homeostasis on neutrophils in atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(5): 618-627.
- [9] NOVÁK P, JACKSON A O, ZHAO G J, et al. Bilirubin in metabolic syndrome and associated inflammatory diseases: new perspectives[J]. *Life Sci*, 2020, 257: 118032.
- [10] STOCKER R, YAMAMOTO Y, MCDONAGH A F, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance [J]. *Science*, 1987, 235(4792): 1043-1046.
- [11] ZHU H, WANG J, JIANG H, et al. Bilirubin protects grafts against nonspecific inflammation-induced injury in syngeneic intraportal islet transplantation [J]. *Exp Mol Med*, 2010, 42(11): 739-748.
- [12] NITTI M, FURFARO A L, MANN G E. Heme oxygenase dependent bilirubin generation in vascular cells: a role in preventing endothelial dysfunction in local tissue microenvironment? [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 23.
- [13] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [14] SEYA M, AOKAGE T, NOJIMA T, et al. Bile pigments in emergency and critical care medicine[J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 224.
- [15] STOCKER R, GLAZER A N, AMES B N. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(16): 5918-5922.
- [16] STEC D E, HOSICK P A, GRANGER J P. Bilirubin, renal hemodynamics, and blood pressure[J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 18.
- [17] LANONE S, BLOC S, FORESTI R, et al. Bilirubin decreases NOS2 expression via inhibition of NAD(P)H oxidase: implications for protection against endotoxic shock in rats[J]. *FASEB J*, 2005, 19(13): 1890-1892.
- [18] LAPENNA D, CIOFANI G, PIERDOMENICO S D, et al. Association of serum bilirubin with oxidant damage of human atherosclerotic plaques and the severity of atherosclerosis [J]. *Clin Exp Med*, 2018, 18(1): 119-124.
- [19] KIM Y M, PAE H O, PARK J E, et al. Heme oxygenase in the regulation of vascular biology: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 14(1): 137-167.
- [20] WANG C F, WANG Z Y, LI J Y. Dual protective role of HO-1 in transplanted liver grafts: a review of experimental and clinical studies[J]. *World J Gastroenterol*, 2011, 17(26): 3101-3108.
- [21] LEAL E C, CARVALHO E. Heme oxygenase-1 as therapeutic target for diabetic foot ulcers[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 12043.
- [22] RAM M, SINGH V, KUMAR D, et al. Antioxidant potential of bilirubin-accelerated wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2014, 387(10): 955-961.
- [23] ROCUTS F, ZHANG X, YAN J, et al. Bilirubin promotes de novo generation of T regulatory cells [J]. *Cell Transplant*, 2010, 19(4): 443-451.
- [24] YOSHINO S, HAMASAKI S, ISHIDA S, et al. Relationship between bilirubin concentration, coronary endothelial function, and inflammatory stress in overweight patients[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(5): 403-412.
- [25] GRAVES K L, VIGERUST D J. Hp: an inflammatory indicator in cardiovascular disease [J]. *Future Cardiol*, 2016, 12(4): 471-481.
- [26] SCHAEER D J, BUEHLER P W, ALAYASH A I, et al. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins [J]. *Blood*, 2013, 121(8): 1276-1284.
- [27] BUEHLER P W, D'AGNILLO F. Toxicological consequences of extracellular hemoglobin: biochemical and physiological perspectives [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(2): 275-291.
- [28] OH M J, LEE S H, KIM U, et al. In-depth investigation of altered glycosylation in human haptoglobin associated cancer by mass spectrometry[J]. *Mass Spectrom Rev*, 2023, 42(2): 496-518.
- [29] SHEN L, CHEN W, DING J, et al. The role of metabolic reprogramming of oxygen-induced macrophages in the dynamic changes of atherosclerotic plaques[J]. *FASEB J*, 2023, 37(3): e22791.
- [30] NAKAYAMA M, TAKAHASHI K, KOMARU T, et al. Increased expression of heme oxygenase-1 and bilirubin accumulation in foam cells of rabbit atherosclerotic lesions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc*

- Biol, 2001, 21(8): 1373-1377.
- [31] 王艳蕾, 颜旭, 刘春华, 等. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(8): 732-736.  
WANG Y L, YAN X, LIU C H, et al. Research progress of angiogenesis in atherosclerotic plaque[J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(8): 732-736.
- [32] MARUHASHI T, KIHARA Y, HIGASHI Y. Bilirubin and endothelial function[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 26(8): 688-696.
- [33] DEKKER D, DORRESTEIJN M J, PIJNENBURG M, et al. The bilirubin-increasing drug atazanavir improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(2): 458-463.
- [34] PAE H O, OH G S, LEE B S, et al. 3-Hydroxyanthranilic acid, one of L-tryptophan metabolites, inhibits monocyte chemoattractant protein-1 secretion and vascular cell adhesion molecule-1 expression via heme oxygenase-1 induction in human umbilical vein endothelial cells[J]. Atherosclerosis, 2006, 187(2): 274-284.
- [35] ABRAHAM N G, LAVROVSKY Y, SCHWARTZMAN M L, et al. Transfection of the human heme oxygenase gene into rabbit coronary microvessel endothelial cells: protective effect against heme and hemoglobin toxicity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1995, 92(15): 6798-6802.
- [36] MEHTA N U, REDDY S T. Role of hemoglobin/heme scavenger protein hemopexin in atherosclerosis and inflammatory diseases[J]. Curr Opin Lipidol, 2015, 26(5): 384-387.
- [37] MEHTA N U, GRIJALVA V, HAMA S, et al. Apolipoprotein E<sup>-/-</sup> mice lacking hemopexin develop increased atherosclerosis via mechanisms that include oxidative stress and altered macrophage function[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(6): 1152-1163.
- [38] LIU J, LANE S, LALL R, et al. Circulating hemopexin modulates anthracycline cardiac toxicity in patients and in mice[J]. Sci Adv, 2022, 8(51): ead9245.
- [39] BELCHER J D, CHEN C, NGUYEN J, et al. Heme triggers TLR4 signaling leading to endothelial cell activation and vaso-occlusion in murine sickle cell disease[J]. Blood, 2014, 123(3): 377-390.
- [40] FASOLO F, PALOSCHI V, MAEGDEFESSEL L. Long non-coding RNAs at the crossroad of vascular smooth muscle cell phenotypic modulation in atherosclerosis and neointimal formation[J]. Atherosclerosis, 2023, 374: 34-43.
- [41] MORAES J A, BARCELLOS-DE-SOUZA P, RODRIGUES G, et al. Heme modulates smooth muscle cell proliferation and migration via NADPH oxidase: a counter-regulatory role for heme oxygenase system[J]. Atherosclerosis, 2012, 224(2): 394-400.
- [42] OLLINGER R, BILBAN M, ERAT A, et al. Bilirubin: a natural inhibitor of vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Circulation, 2005, 112(7): 1030-1039.
- [43] KUWANO T, MIURA S, SHIRAI K, et al. Serum levels of bilirubin as an independent predictor of coronary in-stent restenosis: a new look at an old molecule[J]. J Atheroscler Thromb, 2011, 18(7): 574-583.
- [44] STOECKIUS M, ERAT A, FUJIKAWA T, et al. Essential roles of Raf/extracellular signal-regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway, YY1, and Ca<sup>2+</sup> influx in growth arrest of human vascular smooth muscle cells by bilirubin[J]. J Biol Chem, 2012, 287(19): 15418-15426.
- [45] WANG L J, LEE T S, LEE F Y, et al. Expression of heme oxygenase-1 in atherosclerotic lesions[J]. Am J Pathol, 1998, 152(3): 711-720.
- [46] PEYTON K J, SHEBIB A R, AZAM M A, et al. Bilirubin inhibits neointima formation and vascular smooth muscle cell proliferation and migration[J]. Front Pharmacol, 2012, 3: 48.
- [47] BOON A C, HAWKINS C L, BISHT K, et al. Reduced circulating oxidized LDL is associated with hypocholesterolemia and enhanced thiol status in Gilbert syndrome[J]. Free Radic Biol Med, 2012, 52(10): 2120-2127.
- [48] JO Y, DEBOSE-BOYD R A. Post-translational regulation of HMG CoA reductase[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2022, 14(12): a041253.
- [49] WEN G, YAO L, HAO Y, et al. Bilirubin ameliorates murine atherosclerosis through inhibiting cholesterol synthesis and reshaping the immune system[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 1.
- [50] SEVER N, SONG B L, YABE D, et al. Insig-dependent ubiquitination and degradation of mammalian 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase stimulated by sterols and geranylgeraniol[J]. J Biol Chem, 2003, 278(52): 52479-52490.
- [51] KANG S J, LEE C, KRUZLIAK P. Effects of serum bilirubin on atherosclerotic processes[J]. Ann Med, 2014, 46(3): 138-147.
- [52] HAN S S, NA K Y, CHAE D W, et al. High serum bilirubin is associated with the reduced risk of diabetes mellitus and diabetic nephropathy[J]. Tohoku J Exp Med, 2010, 221(2): 133-140.
- [53] BOCK K W. Human AHR functions in vascular tissue: pro-and anti-inflammatory responses of AHR agonists in atherosclerosis[J]. Biochem Pharmacol, 2019, 159: 116-120.
- [54] DIETRICH C. Antioxidant functions of the Aryl hydrocarbon receptor[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 7943495.
- [55] CHEN W, TUMANOV S, STANLEY C P, et al. Destabilization of atherosclerotic plaque by bilirubin deficiency[J]. Circ Res, 2023, 132(7): 812-827.
- [56] TANGETEN C, ZOUAOU BOUDJELTIA K, DELPORTE C, et al. Unexpected role of MPO-oxidized LDLs in atherosclerosis: in between inflammation and its resolution[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(5): 874.

(此文编辑 许雪梅)