·慢病专题：心脑血管疾病·

# 胆绿素在脑缺血再灌注损伤中的研究进展*

马一铭，万晓红△

（昆明医科大学第二附属医院重症医学科，云南 昆明 650000）

［摘　要］ 我国脑卒中现患人数居世界首位，是成人致死、致残的首要病因，新发病例众多，且缺血性脑卒中占比较大。在缺血性脑卒中早期再灌注治疗虽能改善神经功能残疾，但血管再通后可能引发脑缺血再灌注损伤，给患者及家庭和社会带来沉重负担。胆绿素作为血红素分解代谢产物，在脑缺血再灌注损伤中具有重要治疗意义。胆绿素具有抗氧化、抗炎、调节内皮细胞、抗细胞凋亡、抑制小胶质细胞活性等多种作用，可通过多种机制减轻脑缺血再灌注损伤，保护神经细胞，改善神经功能。然而，胆绿素的具体作用机制仍需进一步深入研究，未来研究应聚焦于其临床应用潜力，探索其作为治疗脑缺血再灌注损伤新药物的可行性。

［关键词］ 胆绿素；　脑缺血再灌注损伤；　治疗研究；　综述

**DOI**：10.3969/j.issn.1009-5519.2026.07.012　　**中图法分类号**：R743.3

**文章编号**：1009-5519(2026)07-1502-05　　**文献标识码**：A

## Research progress of biliverdin in cerebral ischemia-reperfusion injury*

*Ma Yiming*, *Wan Xiaohong*△

(*Department of Intensive Care Unit*, *The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University*, *Kunming*, *Yunnan* 650000, *China*)

［**Abstract**］ The current prevalence of stroke in China ranks first in the world. It is the leading cause of death and disability among adults. There are a large number of new cases, and ischemic stroke accounts for a significant proportion. Although early reperfusion therapy for ischemic stroke can improve neurological disability, vascular reperfusion may cause cerebral ischemia-reperfusion injury, imposing a heavy burden on patients, their families, and society. Biliverdin, as a metabolite of heme, has significant therapeutic significance in cerebral ischemia-reperfusion injury. Biliverdin has various effects such as antioxidation, anti-inflammation, regulation of endothelial cells, anti-apoptosis, and inhibition of microglial cell activity. It can alleviate cerebral ischemia-reperfusion injury through multiple mechanisms, protect nerve cells, and improve neurological function. However, the specific mechanism of biliverdin still requires further in-depth research. Future studies should focus on its clinical application potential and explore its feasibility as a new drug for treating cerebral ischemia-reperfusion injury.

［**Key words**］ Biliverdin;　Cerebral ischemia-reperfusion injury;　Therapeutic research;　Review

我国脑卒中现患人数高居世界首位，脑卒中是我国成人致死、致残的首位病因[1]，多达 1/3 的脑卒中患者会出现早期神经恶化[2]。2021 年全球疾病负担研究数据显示，我国脑卒中发病率由 2005 年的 222/10 万下降至 2021 年的 204/10 万，新发病例达 409 万例，占全球新发病例总数的 34.2%，远超我国人口占全球人口的比例（约 20%），在新发病例中缺血性脑卒中占比为 65.3%[3]。在缺血性脑卒中的早期阶段，包括静脉溶栓、机械取栓在内的再灌注治疗可恢复脑血流，明显改善患者神经功能残疾[4]；但血管再通后可能导致脑缺血再灌注损伤[1]，出现脑水肿、出血和神经元死亡。

胆绿素及代谢产物已被证明在脑缺血再灌注损伤中具有抗氧化、抗炎等生物学效应，可通过多种机制减轻脑缺血再灌注损伤，保护神经细胞，改善神经功能[5]。胆绿素是哺乳动物血红素加氧酶-1（HO-1）分解血红素产生的，被胆绿素还原酶（BVR）化学还原为未结合胆红素（UCB）。现从胆绿素、胆绿素代谢，以及抗氧化、抗炎、调节内皮细胞、抗细胞凋亡等多方面探讨胆绿素在脑缺血再灌注损伤中的机制，以期为胆绿素后续深入研究和脑缺血再灌注临床应用提供参考依据。

*　**基金项目**：昆明医科大学 2025 年硕士研究生教育创新基金项目（2025S261）。

△　**通信作者**，E-mail：13888586162@163.com。

**网络首发**　https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260526.1639.004(2026-05-27)

**引用格式**：马一铭，万晓红. 胆绿素在脑缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 现代医药卫生，2026，42(7)：1502-1505.

## 1　胆绿素及代谢

胆绿素是一种线性水溶性吡咯色素，分子中包含 1 个铁原子，4 个吡咯由 3 个甲川基连接，无毒，呈暗绿色片状或柱状晶体，无熔点，易溶于甲醇、乙醚、氯仿、二硫化碳、苯等有机溶剂，难溶于水，是爬行动物、两栖动物、鸟类、鱼类胆汁中分泌的多种色素之一，是血红素分解代谢的最终产物[6]。当血红蛋白释放出血红素后，血红素被单核吞噬系统细胞微粒体的 HO-1 催化形成线性四吡咯水溶性胆绿素，同时，释放出一氧化碳和铁。其中胆绿素会通过 BVR 的作用迅速还原为 UCB，UCB 与循环中血浆清蛋白结合被转运至肝脏，在那里通过尿苷葡萄糖醛酸转移酶转化为结合胆红素，结合胆红素随后通过毛细胆管膜上的多药耐药相关蛋白 2 进入胆汁中，最终经肠道排出体外[7]。UCB 与葡萄糖醛酸的结合是胆红素排泄的关键步骤，没有这一步骤，UCB 将会积聚至有毒水平[6]。

在哺乳动物和其他一些脊椎动物中，胆绿素会被还原型辅酶Ⅱ和 BVR 迅速还原为 UCB，由于这一过程极为高效，胆绿素在人体内正常的血红素代谢过程中含量极低，几乎检测不到。这种特性给相关实验研究带来了极大的困难，难以直接观测到胆绿素在代谢过程中的动态变化，为解决这个问题，有学者转换研究方向，研究起反应中的 BVR。

BVR 最早是在 1965 年从豚鼠中纯化出来的[8]，该酶可被氧自由基激活，并在鸟嘌呤核糖苷-3′，5′-环磷酸酯和氧化应激的作用下转移至细胞核中[9]，是罕见的双特异性激酶之一，可作为酪氨酸激酶发挥作用[10]。目前，已有 2 种同工酶——BVR-A 和 BVR-B 被报道[11]，主要同工酶——BVR-A 催化利用还原型辅酶Ⅰ或还原型辅酶Ⅱ作为辅因子，将胆绿素还原为 UCB，而次要同工酶——BVR-B 催化次要胆绿素异构体胆绿素Ⅸb 还原为胆红素Ⅸb，在成年人中胆绿素异构体的相对比例为 95%～97%的Ⅸa 和 3%～5%的Ⅸb，这一比例反映了不同胆绿素异构体在体内的相对含量，也从侧面说明了 BVR-A 和 BVR-B 在催化不同底物时的相对重要性，BVR-A 针对主要异构体Ⅸa 的催化作用在整体代谢中占据主导地位[12]。最近的研究进一步拓展了对 BVR 功能的认识，表明 BVR 不仅能将胆绿素转化为 UCB，而且具有与还原酶活性无关的更多功能[13]。如有学者指出，BVR 有丝氨酸/苏氨酸激酶的功能，该实验利用 293A 细胞使用突变型 BVR-P165 阻断细胞外调节蛋白激酶(ERK)的激活，阻止丝裂原活化蛋白激酶/ERK/BVR 三元复合体的形成，确定了 BVR 在 ERK 信号传导功能中的关键作用[14]。此外，BVR 的氨基酸序列包含 1 个碱性亮氨酸拉链样基序[14]，该序列通常存在于受细胞信号调节的激活剂中，可对基因表达与调控起重要作用[15]。总之，BVR 可作为一种具有信号传导和转录活性受体，参与包括抗炎、调控细胞生长、应激反应、DNA 损伤应答等多种生物效应[16]。但 BVR 的生理机制复杂，目前，现有研究多以体外细胞学实验为主，研究结果受多种因素影响较大，未来需开展大量实验研究明确其多种功能作用，并聚焦 BVR 的多功能特性与疾病关联性进行深入探索，以期为相关疾病的治疗提供新的靶点和思路。

## 2　胆绿素在脑缺血再灌注损伤中发挥治疗作用的机制

**2.1**　胆绿素与抗氧化作用　胆绿素长期以来一直被认为是血红素降解废物，然而，近期被认为是在许多情况下能替代 HO-1 活性的细胞保护剂[13]。在细胞内活性氧在生理上以最低浓度作为有氧代谢的副产品和许多信号传导途径中的第二信使存在[17]，在正常情况下促氧化剂与抗氧化剂存在稳定的平衡，以确保抗氧化防御的最佳效率，然而，当自由基的生成速度超过抗氧化防御能力时氧化应激就会随之而来[18]，从而对 DNA、蛋白质、脂肪造成严重损害。在脑缺血再灌流损伤过程中活性氧的生成分为 3 个阶段[19]：(1)呼吸抑制会导致体内乳酸堆积，氢离子浓度上升增加了超氧阴离子转化为过氧化氢的概率，而缺氧使线粒体膜去极化，呼吸链解偶联，中间产物累积，与氧气相互作用后产生活性氧；(2)氧糖剥离后三磷酸腺苷耗尽，激活并积累黄嘌呤氧化酶，从线粒体呼吸链释放出超氧阴离子；(3)再灌注时增加的组织含氧量造成氧化损伤。由此可见，脑缺血再灌流损伤会急剧增加产生大量活性氧导致氧化应激，而 HO/BVR 途径及其产物——胆绿素和 BVR 在清除氧自由基中发挥主要作用。目前，有 2 种胆绿素清除氧自由基的机制：(1)有研究发现，同等条件下每分子胆绿素可清除 4.7 分子氧自由基，同时，清除 1e 和 2e 氧化剂，还可与膜结合的 α 生育酚起到有效协同作用，抑制细胞膜脂质过氧化[20]；(2)胆绿素-胆红素氧化还原系统[21]，即 BVR 将胆绿素转化为 UCB，而 UCB 在过氧自由基的氧化作用下再循环回胆绿素，这种通过胆绿素的氧化还原循环将放大 UCB 的保护作用，每个循环的 UCB 分子均能一次又一次地作为抗氧化剂发挥作用[13]。为支持该循环机制，有学者以 2，2′-偶氮双盐酸盐(AAPH)作为自由基来源，AAPH 能以缓慢恒定的速率在 37 ℃水溶液中自发分解产生烷基，烷基可与溶解氧迅速反应形成烷基过氧基，结果显示，AAPH 在降解 UCB 的同时伴随着胆绿素的产生，低纳摩尔浓度的 UCB 有克服 10 000 倍高浓度氧化剂的能力[21-22]。另外，有学者也使用 AAPH 报道了 UCB 到胆绿素的化学计量转换，其发现，在一定条件且有 AAPH 情况下，二者浓度变化呈一定的化学计量关系，为氧化还原循环理论提供了直接的化学证据[23]。然而随着研究进展，不同模型分析结果出现了分歧。有学者指出，虽然之前大部分支持胆绿素-胆红素氧化还原系统的实验使用浓度为 0～1 000 μm 过氧化氢

提供了有益的数据，但当其使用 0～2 000 μm 浓度时 BVR 耗尽也未能克服暴露于 40 倍氧化剂，所有之前携带胆绿素或 BVR 的细胞全部死亡，其实验结果不支持循环理论[24-25]。鉴于目前的研究结论，体外细胞模型不能排除细胞暴露在氧化剂中的时间不同导致不同的研究结果，但大部分研究独立于 UCB 的存在和 BVR 活性，该循环是否存在仍需进一步证实。总之，可明确胆绿素能减轻氧化应激，对脑缺血再灌注损伤产生的大量活性氧具有抗氧化作用，但目前胆绿素抗氧化机制尚不完全明确，需更多进一步研究，同时，需验证胆绿素在动物实验中的抗氧化效果和安全性，为脑缺血再灌注损伤等疾病的治疗提供新的策略。

**2.2**　胆绿素与抗炎作用　有证据表明，胆绿素水平和免疫功能在各种生物体中存在联系：(1)在免疫挑战时 HO 表达增加[26]。有研究表明，在受到免疫刺激的大鼠模型中 HO 表达量较健康大鼠增加，而随着血红加氧酶表达增加，胆绿素浓度也相应升高。(2)胆绿素给药可减少多种炎症标志物，包括伤口免疫细胞浸润的程度[27]、炎症相关细胞因子的浓度[28]和炎症相关基因的基因表达[29]。而有学者认为，胆绿素的抗炎作用机制主要是降低黏附分子的表达，白细胞的聚集被抑制，从而减少产生细胞因子和趋化因子，降低环氧合酶-2 和细胞色素 P450 等促炎蛋白的表达，最终减轻炎症反应[27]。也有一项脂多糖诱导的大鼠损伤模型的研究提示，胆绿素还可通过降低核因子 κB(NF-κB)的反应活性抑制补体级联反应[30]和减少细胞因子，如肿瘤坏死因子-α 和白细胞介素-6(IL-6)的表达[31]。另外，A1-酸性糖蛋白是脂质运载蛋白家族中的一个重要成员，具有炎症免疫调节的特性。有研究发现，胆绿素与 A1-酸性糖蛋白的结合可能是其在应激条件下介导炎症调节作用的分子机制的一部分[32]。虽然上述研究的研究机制各不相同，但结果均能证实胆绿素具有减轻炎症反应的作用，而炎症反应在脑缺血再灌注损伤发生、发展中起着关键作用。脑缺血再灌注损伤发生后众多炎症相关信号通路被激活，导致炎症因子释放、免疫细胞浸润等，加剧了神经元的损伤和死亡。常见的炎症相关信号通路包括 NF-κB 信号通路、细胞 Toll 样受体(TLR)样受体信号通路、Janus 激酶 2 信号传导和转录激活因子 3 信号通路等[33]。最新的研究为探讨胆绿素对脑缺血再灌注损伤的炎症影响，建立了大鼠大脑中动脉闭塞模型，结果显示，脑缺血后 3～72 h 缺血区皮质内肿瘤坏死因子-α、IL-6、IL-1β 表达明显上调，6 h 达高峰，而胆绿素处理组大鼠缺血区皮质内肿瘤坏死因子-α、IL-6、IL-1β 表达量较未处理组分别降低 25%、35%、20%左右，抑制了炎症反应，促进了脑缺血后神经功能的改善，但由于其仅使用了成年雄性 SD 大鼠作为研究对象，且缺乏神经功能恢复情况、脑组织结构长期改变等观察，故尚需进一步验证[34]。另外一项基础研究表明，在 HO 系统中 BVR 可通过直接结合促炎效应分子的位点，如 TLR4 通路而发挥炎症调节作用[35]。TLR4 可通过触发下游途径激活促炎症基因的转录，与天然免疫系统密切相关[36]，其通过识别和结合高迁移率族蛋白-1 在脑缺血再灌注损伤中发挥重要作用[37]。由此可见，胆绿素作为重要抗炎物质，在脑缺血再灌注损伤中发挥重要作用。在不同研究中，由于采用的实验模型不同，导致研究结果存在一定的差异，体外细胞模型可能无法完全模拟体内复杂的生理环境，然而，在动物模型中存在多种生理因素的影响，胆绿素发挥作用的方式可能更为复杂。目前，仍需大量实验验证。未来的研究方向应聚焦于进一步整合不同模型的研究结果，开展更多的实验以验证胆绿素的抗炎效果和安全性，为脑缺血再灌注损伤等疾病的治疗提供新的策略。

**2.3**　胆绿素与内皮细胞调节　内皮细胞功能完整性是血脑屏障结构和功能的基础，也是调节脑微循环、免疫炎症反应、氧化应激平衡的重要部分。在脑缺血再灌注损伤中内皮细胞功能完整性会遭到严重破坏[38]；而胆绿素是人类内皮细胞抗氧化防御系统的重要组成部分，对于内皮功能障碍具有重要意义。有研究表明，胆绿素可在信使核糖核酸和蛋白质水平上作为人类永生化表皮细胞合成血管内皮生成因子和 IL-8 的有效诱导剂[39]。给予外源性胆绿素可明显增加血管内皮生成因子的表达，而当使用 ERK 特异性抑制剂和转录因子特化蛋白-1 时，血管内皮生成因子的表达被下调，表明胆绿素还可介导促血管生成活性[13]。在脑缺血再灌注损伤中应激激活蛋白磷酸化是导致血管损伤引起的血管增生的必需通路[40]，为证明胆绿素和内皮损伤的关系，Nakao 等[41]进行的体外胆绿素暴露模型研究结果显示，应激激活蛋白的磷酸化和血管内皮细胞的凋亡减少；而 Jansen 等[42]研究的细胞氧化应激模型是在原代培养的人脐静脉内皮细胞中，通过内毒素诱导活性氧的形成和内皮细胞的激活，使细胞氧化应激增加，结果显示，在 HO-1 诱导或胆绿素还原下细胞氧化应激明显降低，这种保护作用会在 BVR 或 HO-1 沉默后消失，进一步支持了胆绿素在调节内皮细胞功能中的重要作用[42]。但与 Nakao 等[41]的模型结果侧重点有所不同，Jansen 等[42]的模型更关注氧化应激这一关键环节在内皮细胞损伤中的作用，而 Nakao 等[41]的模型更侧重于模拟脑缺血再灌注损伤中内皮细胞的直接损伤机制，这种差异可能是由于不同模型所模拟的病理生理过程侧重点不同。总之，尽管不同研究结果存在一定差异，但均从不同角度支持了胆绿素在调节内皮细胞功能中的重要作用。未来需进一步开展更深入的模型研究，以明确胆绿素在调节内皮细胞功能中的具体作用机制和最佳干预策略。

**2.4　胆绿素与抗细胞凋亡**　脑缺血再灌注损伤可激活 NF-κB、应激激活蛋白、P38 丝裂原活化蛋白激酶等通路[33]，如在未经刺激的细胞中 NF-κB 以非活性形式存在于细胞质中，一旦外界刺激 NF-κB 被转移至细胞核内以调节 B 淋巴细胞瘤-2 基因（BCL-2）家族促凋亡蛋白和诱导型一氧化氮合酶[43]靶基因的表达，其中 BCL-2 家族成员分为促凋亡分子（如 BCL-2 相关 X 蛋白）和抗凋亡分子（如 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 基因），其可负责调节线粒体膜通透性[44]，诱导型一氧化氮合酶负责产生大量超氧阴离子和一氧化氮，通过下游一系列信号传导最终激活半胱氨酸天冬氨酸特异性蛋白酶-3（caspase-3）发挥促凋亡作用[45]。有研究表明，胆绿素具有较强的抗凋亡作用，如龚睿等[46]研究证实，胆绿素能抑制 NF-κB 的激活；Huang 等[47]发现，胆绿素预处理可部分恢复 BCL-2、Bax 和裂解的 caspase-3 蛋白表达。而在缺血再灌注损伤研究中，孙洁芸等[48]研究表明，胆绿素可抑制应激激活蛋白磷酸化和 caspase-3 表达，有效改善离体肺缺血再灌注损伤后的肺功能，减轻肺水肿，并缓解病理变化，另外，胆绿素还可通过 NF-κB 或磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路使细胞黏附分子表达下降，改善肝缺血再灌注损伤后的肝功能[49]。目前，关于在器官缺血再灌注中胆绿素调节细胞凋亡机制的研究结果不同，可能是因为不同器官在缺血再灌注损伤时信号调控机制存在差异，以及胆绿素在不同组织中的分布和代谢情况不同，导致其对信号通路的影响也有所不同。但这些均可证明胆绿素在缺血再灌注损伤后能抗内皮细胞的凋亡。由于内皮细胞凋亡及机制较复杂，且关于胆绿素的研究不够，不同模型下的研究结果差异，提示在未来的研究中需进一步开展多器官、多模型的基础实验研究，以探究胆绿素在不同组织缺血再灌注损伤中的作用机制和信号通路调控网络，为胆绿素成为缺血再灌注损伤治疗的有效药物提供更坚实的理论依据。

**2.5　胆绿素与小胶质细胞**　小胶质细胞作为脑组织中的固有免疫细胞，在脑缺血后的病理生理过程中扮演着关键角色。在脑缺血再灌注损伤中，小胶质细胞与血管内皮细胞的紧密连接会被基质金属蛋白酶破坏，从而破坏血脑屏障，另外，活化的小胶质细胞会增加炎症因子，二者导致大量炎症因子更易进入血液体循环，炎症因子的释放不仅会进一步加重血脑屏障的破坏，还会引发神经细胞的损伤和凋亡，导致神经功能障碍。一项缺血性脑卒中患者的临床研究结果显示，米诺环素作为一种具有抗炎作用的四环素类药物，可通过抑制小胶质细胞活化及 NF-κB 信号通路降低炎症水平并改善神经功能结局[50]。最新的动物研究表明，在大鼠大脑中动脉闭塞模型中，缺血后大鼠缺血侧脑组织小胶质细胞由静息状态转变为激活状态，离子钙结合适配器分子 1（Iba-1）的荧光强度增强，同时，对应蛋白及 CD68 抗体表达也增加，而通过胆绿素治疗后对应的蛋白和 Iba-1 荧光有降低的趋势，虽然大鼠大脑中动脉闭塞模型显示胆绿素对小胶质细胞活性有抑制作用，但不同品系大鼠可能存在个体差异，可能使胆绿素对不同来源细胞及动物的作用效果不一致[51]。目前，关于胆绿素的研究主要集中于小胶质细胞和部分炎症相关信号通路，但神经元、星形胶质细胞等在脑缺血后的病理过程中也发挥着重要作用，胆绿素是否对这些神经细胞有作用目前尚不清楚。因此，尚需大量临床及基础研究进一步深入探究胆绿素的作用机制，明确其对不同神经细胞的作用效果和信号通路调控网络，为后续开展临床治疗提供更全面、更坚实的理论依据。

## 3　小结与展望

脑缺血再灌注损伤是一个涉及多种机制的复杂病理过程，本文深入探讨了胆绿素在脑缺血再灌注损伤中的多方面作用机制。尽管胆绿素在脑缺血再灌注损伤中的保护作用明显，但其具体作用机制仍需进一步深入研究，特别是其在不同细胞类型中的具体作用机制和调控网络。未来的研究应聚焦于胆绿素的临床应用潜力，探索其作为治疗脑缺血再灌注损伤新药物的可行性。

## 参考文献


[1] 王陇德，彭斌，张鸿祺，等.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志，2022，19(2)：136-144.

[2] Siegler J E，Martin-Schild S. Early neurological deterioration(END) after stroke：the END depends on the definition[J]. Int J Stroke，2011，6(3)：211-212.

[3] 唐春花，郭露，张莉莉. 2025 年全球卒中报告数据解读：卒中疾病负担的梯度演变与精准治理[J]. 诊断学理论与实践，2025，24(5)：485-497.

[4] 中国卒中学会，《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024》编写组. 中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024[J]. 中国卒中杂志，2024，19(12)：1460-1478.

[5] 白文娅，杨渊，霍思颖，等. 胆绿素治疗作用的研究进展[J]. 昆明医科大学学报，2022，45(6)：612-615.

[6] Bulmer A C，Blanchfield J T，Coombes J S，et al. In vitro permeability and metabolic stability of bile pigments and the effects of hydrophilic and lipophilic modification of biliverdin[J]. Bioorg Med Chem，2008，16(7)：3616-3625.

[7] Zhang B，Nesbitt N M，Pereira P J B，et al. Biochemical characterization of biliverdins Ⅸβ/δ generated by a selective heme oxygenase[J]. Biochem J，2020，477(3)：601-614.

[8] Singleton J W，Laster L. Biliverdin reductase of guinea pig liver[J]. J Biol Chem，1965，240(12)：4780-4789.

[9] Agarwal A，Nick H S. Renal response to tissue injury：lessons from heme oxygenase-1 GeneAblation and expression[J]. J Am Soc Nephrol，2000，11(5)：965-973.

[10] Lerner-Marmarosh N，Shen J，Torno M D，et al. Human biliverdin reductase：a member of the insulin receptor substrate family with serine/threonine/tyrosine kinase activity[J]. Proc

Natl Acad Sci U S A, 2005, 102(20): 7109-7114.
[11] Yamaguchi T, Komoda Y, Nakajima H. Biliverdin-Ⅸ alpha reductase and biliverdin-Ⅸ beta reductase from human liver purification and characterization[J]. J Biol Chem, 1994, 269(39): 24343-24348.
[12] Tokio Y, Nobuko Y, Yasuo K, et al. Separation and identification of the isomers of biliverdin-Ⅸ and biliverdin-Ⅸ dimethyl ester by means of high performance liquid chromatography Proceedings of the Japan Academy Ser B[J]. Phys Biol, 1979, 55(2): 84-88.
[13] Loboda A, Jazwa A, Grochot-Przeczek A, et al. Heme oxygenase-1 and the vascular bed: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(10): 1767-1812.
[14] Lerner-Marmarosh N, Miralem T, Gibbs P E M, et al. Human biliverdin reductase is an ERK activator; hBVR is an ERK nuclear transporter and is required for MAPK signaling[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(19): 6870-6875.
[15] 刘雨笑，苏维彤，李于. CREB/ATF 碱性亮氨酸拉链转录因子在代谢和细胞生长中的生物学功能[J]. 生理学报，2021, 73(5): 761-771.
[16] 池肇春. 血红素加氧酶和胆绿素还原酶反应化学研究进展[J]. 中西医结合肝病杂志，2021, 31(7): 582-585.
[17] Lin Y H. MicroRNA networks modulate oxidative stress in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4497.
[18] Alkadi H A. Review on free radicals and antioxidants[J]. Infect Disord Drug Targets, 2020, 20(1): 16-26.
[19] Orellana-Urzua S, Rojas I, Libano L, et al. Pathophysiology of ischemic stroke: role of oxidative stress[J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(34): 4246-4260.
[20] 刘颖迪，柏冰雪，任静，等. 外源性胆绿素对中波紫外线诱导的 HaCaT 细胞光损伤的保护作用[J]. 中华皮肤科杂志，2018, 51(4): 279-282.
[21] Baranano D E, Rao M, Ferris C D, et al. Snyder SH Biliverdin reductase: a major physiologic[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002, 99(25): 16093-16098.
[22] Wahl R R, Madison S, De-Pinto R, et al. Shay B mechanistic studies on the decomposition of water soluble azo-radical-initiators[J]. J Chem Soc, 1998(9): 2009-2018.
[23] Stocker R, Glazer A N, Ames B N, et al. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987, 84(16): 5918-5922.
[24] Maines M D. Biliverdin reductase: PKC interaction at the cross-talk of MAPK and PI3K signaling pathways[J]. Antioxid Redox Signal, 2007, 9(12): 2187-2195.
[25] Stocker R, Maghzal G. Reply to sedlak and snyder: the little bighorn of the biliverdin reductase amplification cycle[J]. J Biologi Chem, 2009, 284(46): le12.
[26] Piantadosi C A, Withers C M, Bartz R R, et al. Heme oxygenase-1 couples activation of mitochondrial biogenesis to anti-inflammatory cytokine expression[J]. J Biol Chem, 2011, 286(18): 16374-16385.
[27] Bellner L, Wolstein J, Patil K A, et al. Biliverdin rescues the HO-2 null mouse phenotype of unresolved chronic inflammation following corneal epithelial injury[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(6): 3246-3253.
[28] Wang J, Zhou H C, Pan P, et al. Exogenous biliverdin improves the function of lung grafts from brain dead donors in rats[J]. Transplant Proc, 2010, 42(5): 1602-1609.
[29] Kosaka J, Morimatsu H, Takahashi T, et al. Effects of biliverdin administration on acute lung injury induced by hemorrhagic shock and resuscitation in rats[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63606.
[30] Nakagami T, Toyomura K, Kinoshita T, et al. A beneficial role of bile pigments as an endogenous tissue protector: anti-complement effects of biliverdin[J]. Biochim Biophys Acta, 1993, 1158(2): 189-193.
[31] Guha M, Mackman N. The phosphatidylinositol 3-kinase-akt pathway limits lipopolysaccharide activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells[J]. J Biol Chem, 2002, 277(35): 32124-32132.
[32] Zsila F, Mady G. Biliverdin is the endogenous ligand of human serum alpha1-acid glycoprotein[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 372(3): 503-507.
[33] Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 12.
[34] Li J J, Zou Z Y, Liu J, et al. Biliverdin administration ameliorates cerebral ischemia reperfusion injury in rats and is associated with proinflammatory factor downregulation[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 671-679.
[35] Wegiel B, Gallo D, Csizmadia E, et al. Biliverdin inhibits Toll-like receptor-4 (TLR4) expression through nitric oxide-dependent nuclear translocation of biliverdin reductase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(46): 18849-18854.
[36] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2001, 1(2): 135-145.
[37] Ahmadabad R A, Mirzaasgari Z, Gorji A, et al. Ghadiri MK toll-like receptor signaling pathways: novel therapeutic targets for cerebrovascular disorders[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 6153.
[38] 马银双，郎依斐，段雨彤，等. 基于内皮细胞功能对脑缺血再灌注损伤的治疗策略研究[J]. 神经药理学报，2025, 15(5): 54-55.
[39] Jazwa A, Loboda A, Golda S, et al. Effect of heme and heme oxygenase-1 on vascular endothelial growth factor synthesis and angiogenic potency of human keratinocytes[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(7): 1250-1263.
[40] 杨祥伟，连福明. JNK 在神经系统疾病中的研究进展[J]. 生命科学，2024, 36(5): 619-628.
[41] Nakao A, Murase N, Ho C, et al. Biliverdin administration prevents the formation of intimal hyperplasia induced by vascular injury[J]. Circulation, 2005, 112(4): 587-591.
[42] Jansen T, Hortmann M, Oelze M, et al. Conversion of biliverdin to bilirubin by biliverdin reductase contributes to endothelial cell protection by heme oxygenase-1-evidence for direct and indirect antioxidant actions of bilirubin[J]. J Mol Cell Cardiol, 2010, 49(2): 186-195.　（下转第 1512 页）