胆红素纳米颗粒的药理作用研究进展Δ

乔婷婷[1*]，张志宏[2]，周俊发[1]，叶仕高[1]，曾元宁[1]，王秋红[1,2#]（1.广东药科大学中药学院/广东省中药饮片规范化炮制工程技术研究中心，广州 510006；2.黑龙江中医药大学教育部北药基础与应用研究重点实验室，哈尔滨 150040）

中图分类号 R965；R283.6　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2023）05-0631-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.05.22

摘　要　胆红素具有良好的抗炎、抗氧化和免疫调节作用，但由于其水溶性差、生物利用度低，极大地限制了临床应用。研究人员将胆红素开发成各种纳米颗粒，借助剂型优势有效消除了胆红素溶解性低的限制，使其能够最大化地发挥抗炎、抗氧化、调节免疫等药理活性。胆红素纳米颗粒在多种胃肠道疾病、肝肾疾病、皮肤疾病、自身免疫性疾病、胰岛移植以及肿瘤的靶向治疗（既可直接抗肿瘤，又可作为药物递送系统）中均具有巨大的应用潜力。对胆红素纳米制剂的研究将推动胆红素的临床应用和相关的新药研发。

关键词　胆红素；纳米颗粒；抗炎；抗氧化；免疫调节；抗肿瘤；靶向治疗

Research progress on pharmacological effects of bilirubin nanoparticles

QIAO Tingting[1], ZHANG Zhihong[2], ZHOU Junfa[1], YE Shigao[1], ZENG Yuanning[1], WANG Qiuhong[1,2] (1. Technical Research Center for Standardized Processing of Chinese Herbal Medicine Decoction Pieces, School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Key Laboratory of Basic and Application Research of Beiyao, Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT　Bilirubin has good anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulatory effects, but its poor water solubility and low bioavailability greatly limit its clinical application. Researchers have developed bilirubin into various nanoparticles, which effectively eliminate the limitation of low solubility of bilirubin with the advantage of dosage form, so that they can maximize its pharmacological activities such as anti-inflammatory, anti-oxidation and immune regulation. Bilirubin nanoparticles have great application potential in a variety of gastrointestinal diseases, liver and kidney diseases, skin diseases, autoimmune diseases, islet transplantation and targeted therapy of tumors (both as a direct anti-tumor drug and as a drug delivery system). The study of bilirubin nanoparticles will promote the clinical application of bilirubin and the development of related new drugs.

KEYWORDS　bilirubin; nanoparticles; anti-inflammatory; anti-oxidation; immune regulation; anti-tumor; targeted therapy

胆红素（bilirubin）是我国传统名贵中药牛黄的主要指标性成分。2020年版《中国药典》（一部）规定，天然牛黄中胆红素含量不得少于25.0%[1]。国内外大量研究表明，胆红素具有良好的抗炎[2]、抗氧化[3]和免疫调节[4]作用。但由于胆红素的水溶性较差，生物利用度低[5]，其临床应用一直受到限制。20世纪80年代以前，人们曾将胆红素溶于强碱性溶液来增大其溶解度[6]，但溶解后的胆红素非常不稳定，在临床应用过程中出现了严重的不良反应。2017年，Dekker等[7]在溶有胆红素的碱性溶液中加入过量白蛋白，使胆红素与白蛋白紧密结合。此法制备的胆红素虽然稳定性得到了提高，但由于半衰期较短，仍然不能满足临床使用需求。因此，如何在改善胆红素溶解度的同时保障其稳定性、提高其生物利用度成为了推动胆红素应用的关键问题。

纳米制剂是由纳米载体通过静电吸附、共价或非共价连接等方式将药物结合在载体表面或直接将药物包裹在载体内部制成的一类新型药物制剂[8]。与传统药物相比，纳米制剂在促进药物吸收、药物靶向递送、提高药物生物利用度等方面具有显著优势[9]。近年来，国内外各研究团队将水溶性高分子材料与疏水的胆红素分子共价结合，通过自组装形成纳米颗粒，称之为胆红素纳米颗粒（bilirubin nanoparticles，BRNPs）[10]。BRNPs的出

Δ **基金项目** 广东省重点领域研发计划项目（No.2020B111112-0002）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：中药炮制、中药药效物质基础和作用机制。E-mail：qiaott025@163.com

＃**通信作者** 教授，博士生导师，博士。研究方向：中药炮制、中药药效物质基础和作用机制。电话：020-39353241。E-mail：qhwang668@sina.com

现为推动胆红素的临床应用提供了新的机遇。笔者通过查阅文献，综述了近年来BRNPs的药理作用研究进展，以期为胆红素的进一步开发研究和临床应用提供参考。

1 BRNPs的药理作用

近年来，BRNPs已被广泛用于炎症、氧化应激损伤和免疫性疾病的临床前研究中（表1），其在胃肠道疾病、肝肾疾病、皮肤疾病、自身免疫性疾病、胰岛移植以及肿瘤的靶向治疗中具有巨大的应用潜力。

1.1 BRNPs对胃肠道疾病的作用

Huang等[11]通过CS和胆红素的共轭连接自组装成壳聚糖-胆红素（chitosan-bilirubin，CS-BR）纳米颗粒，在体内和体外研究了其对急性胃溃疡的保护作用。结果表明，CS-BR纳米颗粒可有效抑制细胞和组织中炎症因子的分泌，改善黏膜再生，对乙醇诱导的急性胃溃疡具有显著疗效。该研究还发现，与单独应用胆红素相比，带有正电荷的CS通过静电相互作用与带负电的生物膜结合，黏附在黏膜病变处，使得CS-BR纳米颗粒能够在胃中长期潴留，有效促进了胆红素对胃溃疡的长效治疗。

Lee等[12]制备了透明质酸-胆红素（hyaluronic acid-bilirubin，HA-BR）纳米颗粒，用于结肠炎治疗。在葡聚糖硫酸钠诱导的急性结肠炎小鼠模型中，HA-BR纳米颗粒靶向积聚在炎症结肠部位，通过调节小鼠肠道菌群，恢复紧密连接相关蛋白的表达和肠道屏障功能，对急性结肠炎发挥强大的治疗作用。

1.2 BRNPs对肝肾疾病的作用

据报道，血清总胆红素水平与血液中三酰甘油水平呈负相关[27]。Hinds等[14]使用饮食诱导的非酒精性脂肪肝小鼠，探究了聚乙二醇-胆红素（polyethylene glycol-bilirubin，PEG-BR）纳米颗粒对肝脏脂质积累的影响。结果显示，与对照组相比，PEG-BR组小鼠肝脏脂肪堆积明显减少，血清载脂蛋白、三酰甘油和极低密度脂蛋白胆固醇水平显著降低，表明PEG-BR纳米颗粒可促进脂肪酸摄取和脂质利用，激活肝脏β-氧化通路，抑制脂肪生成，改善脂肪肝。

此外，BRNPs还可用于改善急性肝肾损伤。Kim等[15]研究发现，在暴露于过氧化氢的原代肝细胞中，PEG-BR纳米颗粒具有强大的抗氧化和抗凋亡活性；在小鼠肝缺血再灌注损伤模型中，PEG-BR纳米颗粒优先积聚在炎症病变部位，通过减少氧化应激、抑制细胞黏附分子表达和中性粒细胞的招募，对肝细胞损伤发挥显著的保护作用。Huang等[16]报道了一种由透明质酸包被的ε-聚赖氨酸胆红素结合物纳米颗粒（hyaluronic acid coated ε-polylysine-bilirubin conjugate，nHA/PLBR），其可靶向积聚于肾损伤部位，保护线粒体结构和功能，抑制肾小管细胞凋亡，促进肾脏恢复。

1.3 BRNPs对皮肤疾病的作用

银屑病是一种常见的慢性炎症性皮肤病，与细胞内ROS水平升高，激活促炎信号级联有关[28]。Jiang等[17]在小鼠银屑病模型中评估了水凝胶-胆红素纳米颗粒的治疗效果。结果显示，经该纳米颗粒局部治疗可有效改善银屑病症状，且与皮质类固醇相比，不会引起全身细胞毒性。机制研究结果表明，BRNPs很容易被角质形成细

表1 BRNPs在炎症、氧化应激损伤和免疫性疾病中的应用研究

BRNPs组成	粒径/nm	Zeta电位/mV	疾病模型	治疗效果	参考文献
CS、胆红素	233.9±6.6	6.2±0.8	急性胃溃疡	BRNPs通过抑制细胞和组织中炎症细胞因子的分泌，有效减轻了氧化应激和炎症损伤	[11]
透明质酸、胆红素	416±9	−46.2±5.2	急性结肠炎	BRNPs靶向积聚在炎症结肠部位，恢复了紧密连接相关蛋白的表达和肠道屏障功能	[12]
聚乙二醇、胆红素	136±9	/	肠道炎症	BRNPs显著抑制了结肠急性炎症的进展	[13]
聚乙二醇、胆红素	/	/	非酒精性脂肪肝	BRNPs可提高脂肪利用率和血浆β-羟基丁酸水平，减少饮食诱导的肝脂肪变性	[14]
聚乙二醇、胆红素	94±13	/	肝缺血再灌注损伤	BRNPs优先在肝缺血再灌注引起的炎症病变部位积累，提供了显著的肝保护作用	[15]
透明质酸、ε-聚赖氨酸、胆红素	226.9±4.5	−23.9±0.2	急性肾损伤	BRNPs靶向积聚在肾损伤部位，有效缓解了氧化应激和炎症反应，保护了线粒体的结构和功能，抑制了肾小管细胞凋亡	[16]
水凝胶、胆红素	约70	约9	银屑病	BRNPs通过清除ROS、灭活免疫反应、限制Th17细胞分化，减少IL-17分泌等途径发挥良好的抗银屑病作用	[17]
聚乙二醇、胆红素	约108	约−20	银屑病	BRNPs可有效抑制角质形成细胞内ROS水平的上调，并改善银屑病症状	[18]
pluronic F127、胆红素	100～150	−17.53±0.43	皮肤创伤	BRNPs通过调节细胞因子和生长因子反应显著促进了创面愈合	[19]
聚乙二醇、胆红素	48±14	/	实验性自身免疫性脑脊髓炎	多次静脉注射BRNPs可显著延迟疾病发病，抑制疾病进展、控制疾病严重程度，且无系统免疫抑制	[20]
聚乙二醇、胆红素	94±12	−28	过敏性哮喘	BRNPs能够抑制Th2细胞的活化，显著改善小鼠过敏性肺炎症状	[21]
聚乙二醇、胆红素	68.6±5.1	−7.3±2.6	类风湿性关节炎	BRNPs优先积累在炎症关节，能减轻关节肿胀和骨侵蚀，显著减少促炎细胞因子分泌，抑制类风湿性关节炎进展	[22]
丝纤维蛋白、胆红素	268.65±6.50	−30～−26	急性胰腺炎	BRNPs通过抑制NF-κB通路和激活Nrf 2/HO-1通路保护腺泡细胞免受广泛的氧化损伤和炎症反应，对急性胰腺炎具有很强的治疗作用	[23]
β-环糊精、ε-聚赖氨酸、胆红素	/	/	胰岛移植	BRNPs显著增强了胰岛对过度氧化应激和促炎刺激的抵抗能力，并最大限度地维持了胰岛功能	[24]
聚乙二醇、胆红素	90±2	/	胰岛移植	BRNPs具有强大的抗氧化和抗炎能力，可显著延长移植胰岛的存活时间	[10]
聚乙二醇、胆红素	120～140	约−30	肺纤维化	BRNPs能有效抑制成纤维细胞和上皮细胞分化为肌成纤维细胞，减轻小鼠的肺纤维化症状	[25]
牛血清白蛋白、胆红素	约200	16	肝癌	BRNPs能够抑制肿瘤细胞的增殖和迁移，具有明显的抗肿瘤作用	[26]

/：文献中未提及；CS：壳聚糖（chitosan）；ROS：活性氧（reactive oxygen species）；Th17：辅助性T细胞17（T helper cell 17）；IL-17：白细胞介素17（interleukin-17）；Th2：过敏原特异性2型T辅助细胞（allergen-specific type 2 T-helper）；NF-κB：核因子κB（nuclear factor kappa B）；Nrf 2：核因子E2相关因子2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2）；HO-1：血红素加氧酶1（heme oxyenase-1）

胞吸收，通过下调细胞内外ROS水平，抑制银屑病相关促炎细胞因子的释放和自身抗原的产生，从而有效减缓银屑病皮肤炎症的进展。

除了用于炎症性皮肤病的治疗，BRNPs还可用于皮肤创面愈合。pluronic F-127是一种非离子共聚物表面活性剂，Kamothi等[19]用其包裹胆红素，制备了粒径为100～150 nm的球形胆红素纳米颗粒（pluronic-bilirubin nanoparticles，P-BRNPs）；局部应用14 d后，可使大鼠皮肤创面面积显著缩小、创面收缩显著增加，且该组大鼠皮肤上皮化程度和创面成熟度在所有治疗组中最高。该研究表明，P-BRNPs可通过调节参与创面炎症和增殖阶段的不同细胞因子和生长因子的水平，显著提高大鼠皮肤创面愈合质量。

1.4 BRNPs对自身免疫性疾病的作用

胆红素能够诱导成熟免疫细胞坏死和凋亡，对机体的先天免疫和适应性免疫均具有不同程度的抑制作用[29]。Kim等[20]在自身免疫性脑脊髓炎小鼠模型中，评估了PEG-BR纳米颗粒作为治疗药物的潜力。结果表明，多次静脉注射PEG-BR纳米颗粒能够显著降低该疾病的发病率，抑制疾病进展，控制疾病严重程度，且不存在系统性免疫抑制。该研究发现，PEG-BR纳米颗粒通过清除树突状细胞和巨噬细胞中过量产生的ROS来抑制抗原递呈细胞成熟，从而负向调节$CD4^+$T细胞向Th17细胞分化。另有研究发现，PEG-BR纳米颗粒可通过直接抑制$CD4^+$T细胞激活，减轻小鼠过敏性哮喘症状，并显著改善其肺部炎症[21]。可见，PEG-BR纳米颗粒有潜力作为一种新的纳米药物用于治疗各种与$CD4^+$T细胞相关的自身免疫性疾病。

1.5 BRNPs对胰岛移植的作用

胰岛移植常用来治疗胰岛素依赖性1型糖尿病，通过将产生胰岛素的B细胞转移到糖尿病患者体内，从而恢复其血糖浓度的生理调节功能。但胰岛移植常常因为胰岛移植物遭受氧化应激和非特异性炎症而失败。为此，Yao等[24]将活化的β-环糊精偶联到ε-聚赖氨酸的侧链上，将此共轭物（β-cyclodextrin-conjugated ε-polylysine，PLCD）作为载体，通过主-客体相互作用来装载胆红素，构建胆红素超分子体系（PLCD-BR）。体外实验结果表明，PLCD-BR能够显著增强胰岛对过度氧化应激和炎症的抵抗力，最大限度地维持胰岛功能；PLCD-BR随胰岛移植到小鼠体内后，可显著延长糖尿病小鼠的血糖稳定时间。另外，Kim等[10]也曾报道，PEG-BR纳米颗粒可通过清除ROS分子来保护胰岛细胞免受化学诱导的氧化应激，从而显著延长移植胰岛的存活时间。

1.6 BRNPs的抗肿瘤作用

Yang等[26]采用声化学法制备了牛血清白蛋白-胆红素（bovine serum albumin-bilirubin，BSA-BR）纳米颗粒，并经动物实验发现其对HepG2肿瘤细胞的增殖和迁移具有较强的抑制作用，能够显著抑制肿瘤生长，抑制率达40.6%。

此外，由于胆红素具有良好的ROS响应和光响应特性，在抗肿瘤治疗中，BRNPs还常常作为药物递送载体负载抗肿瘤药物并发挥联合治疗作用。作为一种强大的内源性抗氧化剂，胆红素能够清除各种ROS，保护细胞和组织免受氧化损伤。在清除ROS的过程中，疏水的胆红素被氧化为水溶性更高的胆绿素[30]。同时，因胆红素对光照敏感，故在适当波长的光照射下，其分子内的氢键被打破，发生光异构化，转化为几种水溶性更强的光异构体[31]。ROS和光照所导致胆红素溶解度的变化使得胆红素成为理想的药物递送载体。当BRNPs接触到ROS或受到光照时，胆红素溶解度发生改变，导致BRNPs结构被快速破坏，从而释放被包裹的药物。

BRNPs负载抗肿瘤药物在肿瘤的靶向治疗中具有广阔的应用前景。一方面，由于高通透性和滞留效应（肿瘤部位血管通透性增加，大分子物质就可进入肿瘤组织，而由于肿瘤内部功能性淋巴回流系统的缺陷性，致使大分子物质的清除减少，从而出现滞留现象）[12,23]，BRNPs会被动积聚在肿瘤部位，在ROS或其他因素的影响下响应性释放其所负载的抗肿瘤药物。另一方面，通过对BRNPs进行表面修饰，还可提高其主动靶向性。Lee等[32]利用BRNPs装载抗肿瘤药物阿霉素（doxorubicin，DOX），组装成纳米颗粒DOX@BRNPs，并在荷瘤小鼠模型中验证其抗肿瘤活性。结果发现，BRNPs在650 nm波长的光照下被快速破坏，5 min内超过80%的药物被释放；DOX组小鼠的肿瘤生长抑制率为27.8%，DOX@BRNPs组小鼠的肿瘤生长抑制率为55.0%，而DOX@BRNPs结合激光辐照组小鼠的肿瘤生长抑制率高达71.9%。Lee等[33]进一步在负载DOX的BRNPs表面用生物素进行标记，发现标记后的BRNPs能够靶向过表达生物素转运载体的癌细胞；与未标记的BRNPs相比，前者的靶向性大大提高，抗肿瘤作用显著增强。目前，BRNPs负载抗肿瘤药物已被用于多种肿瘤的治疗研究，详见表2。

2 展望

目前，BRNPs仍处于临床前研究阶段，尚未推广到临床应用。大部分相关研究都缺乏药物代谢动力学信息，因此亟待补充和完善其药动学研究，推动临床试验进行。此外，虽然BRNPs在神经系统疾病方面的研究尚

表2　BRNPs负载抗肿瘤药物的应用研究

负载药物	粒径/nm	Zeta电位/mV	疾病模型	治疗效果	参考文献
DOX	约105	/	肺癌	光刺激促进了肺癌A549细胞对DOX的摄取，联合650 nm波长下的激光照射，使该纳米颗粒能够显著抑制肿瘤生长	[32]
DOX	约100	−18±3	宫颈癌	该纳米颗粒在体外对宫颈癌HeLa细胞表现出特异性结合和抗癌活性；对HeLa荷瘤小鼠具有良好的抗肿瘤效果，且不会造成任何明显的体质量减轻	[33]
西地尼布和紫杉醇	117.8±3.5	12.20±0.26	胶质瘤	D构型T7多肽能促进BRNPs在胶质瘤内的积累和渗透；经该纳米颗粒治疗的胶质瘤小鼠存活时间长，该纳米颗粒提高了抗胶质瘤的有效性	[34]
5-氟尿嘧啶	25～70	−9.53	淋巴瘤	该纳米颗粒使淋巴瘤细胞的生存能力显著降低，能够有效延长肿瘤小鼠的寿命	[35]
替拉扎明	78.2±5.0	约22	胶质瘤	该纳米颗粒能快速消耗瘤内葡萄糖和氧，促进协同饥饿治疗增强的生物还原化疗效果，从而大幅度抑制实体肿瘤生长，且副作用可忽略不计	[36]
顺铂	约100	−9.86±6.59	结肠癌	在808 nm波长的近红外激光照射下，该纳米颗粒可产生大量热量，诱导体外癌细胞死亡；经静脉注射到结肠癌小鼠体内后，通过光声成像实现了有效的肿瘤可视化，其光热治疗具有显著的抗肿瘤效果	[37]
DOX	约210	−12.2	结肠癌	与单纯使用DOX相比，该纳米颗粒可显著抑制肿瘤细胞的生长	[38]
SN38复合物	63.2±5.8	0.04±3.56	前列腺癌	BRNPs辅助给药显著延长了SN38复合物在血液中的半衰期，在前列腺异种移植瘤模型中显示出比单独的SN38复合物更强的抗肿瘤疗效	[39]

/：文献中未提及；SN38：抗癌药物喜树碱的活性代谢产物

未广泛开展，但有研究显示，帕金森病等神经退行性疾病的发生及发展与神经炎症、氧化应激损伤等因素息息相关[40]。考虑到胆红素具有良好的抗炎、抗氧化等活性，BRNPs对神经系统疾病的药理作用值得进一步探究。

3　结语

BRNPs的剂型优势有效消除了胆红素溶解性低的限制，使其能够最大化地发挥抗炎、抗氧化、调节免疫的药理活性，在炎症、氧化损伤、免疫性疾病的治疗中取得较好的疗效。当作为药物递送系统负载抗肿瘤药物时，BRNPs能够显著增强抗肿瘤效果，尤其在经过表面修饰后，其靶向性大大提高，有潜力作为一种有效的靶向系统来治疗各种肿瘤，具有十分广阔的应用前景。目前我国对胆红素的研究还主要集中在高胆红素血症上，但实际上，无论作为治疗药物，还是单纯的药物递送系统，胆红素都具有巨大的应用潜力，而对胆红素纳米制剂的研究将极大地推动胆红素的临床应用和相关的新药研发。

参考文献

[1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典：一部[S].2020年版.北京：中国医药科技出版社，2020：72-73.

[2] TRAN D T, JEONG Y Y, KIM J M, et al. The anti-inflammatory role of bilirubin on “two-hit” sepsis animal model[J]. Int J Mol Sci，2020，21(22)：8650.

[3] STOCKER R，YAMAMOTO Y，MCDONAGH A F，et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance[J]. Science，1987，235(4792)：1043-1046.

[4] DU J P，YUAN Y，CHEN S Y，et al. Serum bilirubin and the risk of rheumatoid arthritis[J]. J Clin Lab Anal，2017，31(6)：e22118.

[5] 邹秦文，石岩，刘薇，等. 牛黄类药材各类成分定量检测方法研究概况[J]. 药物分析杂志，2015，35(1)：8-15.

[6] YAO Q，JIANG X，KOU L F，et al. Pharmacological actions and therapeutic potentials of bilirubin in islet transplantation for the treatment of diabetes[J]. Pharmacol Res，2019，145：104256.

[7] DEKKER D，DORRESTEIJN M J，WELZEN M E B，et al. Parenteral bilirubin in healthy volunteers：a reintroduction in translational research[J]. Br J Clin Pharmacol，2018，84(2)：268-279.

[8] 仲曼，胡慧慧，缪明星，等. 纳米药物制剂体内分析方法及药动学研究进展和问题策略分析[J]. 药物评价研究，2022，45(7)：1413-1425.

[9] SIM T M，TARINI D，DHEEN S T，et al. Nanoparticle-based technology approaches to the management of neurological disorders[J]. Int J Mol Sci，2020，21(17)：6070.

[10] KIM M J，LEE Y，JON S，et al. PEGylated bilirubin nanoparticle as an anti-oxidative and anti-inflammatory demulcent in pancreatic islet xenotransplantation[J]. Biomaterials，2017，133：242-252.

[11] HUANG Z W，SHI Y N，WANG H C，et al. Protective effects of chitosan-bilirubin nanoparticles against ethanol-induced gastric ulcers[J]. Int J Nanomedicine，2021，16：8235-8250.

[12] LEE Y，SUGIHARA K，GILLILLAND M G 3rd，et al. Hyaluronic acid-bilirubin nanomedicine for targeted modulation of dysregulated intestinal barrier，microbiome and immune responses in colitis[J]. Nat Mater，2020，19(1)：118-126.

[13] LEE Y，KIM H，KANG S，et al. Bilirubin nanoparticles as a nanomedicine for anti-inflammation therapy[J]. Angew Chem Int Ed Engl，2016，55(26)：7460-7463.

[14] HINDS T D Jr，CREEDEN J F，GORDON D M，et al. Bilirubin nanoparticles reduce diet-induced hepatic steatosis，improve fat utilization，and increase plasma β-hydroxybutyrate[J]. Front Pharmacol，2020，11：594574.

[15] KIM J Y，LEE D Y，KANG S，et al. Bilirubin nanoparticle preconditioning protects against hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Biomaterials，2017，133：1-10.

[16] HUANG Z W，SHI Y N，ZHAI Y Y，et al. Hyaluronic acid coated bilirubin nanoparticles attenuate ischemia reperfusion-induced acute kidney injury[J]. J Control Release，2021，334：275-289.

[17] JIANG X Y，YAO Q，XIA X，et al. Self-assembled nanoparticles with bilirubin/JPH203 alleviate imiquimod-induced psoriasis by reducing oxidative stress and sup-

pressing Th17 expansion[J]. Chem Eng J, 2022, 431: 133956.

[18] KEUM H, KIM T W, KIM Y, et al. Bilirubin nanomedicine alleviates psoriatic skin inflammation by reducing oxidative stress and suppressing pathogenic signaling[J]. J Control Release, 2020, 325: 359-369.

[19] KAMOTHI D J, KANT V, JANGIR B L, et al. Novel preparation of bilirubin-encapsulated pluronic F-127 nanoparticles as a potential biomaterial for wound healing [J]. Eur J Pharmacol, 2022, 919: 174809.

[20] KIM T W, KIM Y, JUNG W, et al. Bilirubin nanomedicine ameliorates the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis by modulating dendritic cells[J]. J Control Release, 2021, 331: 74-84.

[21] KIM D E, LEE Y, KIM M, et al. Bilirubin nanoparticles ameliorate allergic lung inflammation in a mouse model of asthma[J]. Biomaterials, 2017, 140: 37-44.

[22] ZHAO X, HUANG C Y, SU M L, et al. Reactive oxygen species-responsive celastrol-loaded: bilirubin nanoparticles for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. AAPS J, 2021, 24(1): 14.

[23] YAO Q, JIANG X, ZHAI Y Y, et al. Protective effects and mechanisms of bilirubin nanomedicine against acute pancreatitis[J]. J Control Release, 2020, 322: 312-325.

[24] YAO Q, HUANG Z W, ZHAI Y Y, et al. Localized controlled release of bilirubin from β-cyclodextrin-conjugated ε-polylysine to attenuate oxidative stress and inflammation in transplanted islets[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(5): 5462-5475.

[25] KEUM H, KIM D, KIM J, et al. A bilirubin-derived nanomedicine attenuates the pathological cascade of pulmonary fibrosis[J]. Biomaterials, 2021, 275: 120986.

[26] YANG Q Y, ZHOU C H, ZHAO Q, et al. Sonochemical assisted synthesis of dual functional BSA nanoparticle for the removal of excessive bilirubin and strong anti-tumor effects[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 100: 688-696.

[27] PETELIN A, JURDANA M, JENKO PRAŽNIKAR Z, et al. Serum bilirubin correlates with serum adipokines in normal weight and overweight asymptomatic adults[J]. Acta Clin Croat, 2020, 59(1): 19-29.

[28] DAINICHI T, KITOH A, OTSUKA A, et al. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis[J]. Nat Immunol, 2018, 19(12): 1286-1298.

[29] KHAN N M, PODUVAL T B. Immunomodulatory and immunotoxic effects of bilirubin: molecular mechanisms[J]. J Leukoc Biol, 2011, 90(5): 997-1015.

[30] SEDLAK T W, SALEH M, HIGGINSON D S, et al. Bilirubin and glutathione have complementary antioxidant and cytoprotective roles[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106(13): 5171-5176.

[31] MAISELS M J, MCDONAGH A F. Phototherapy for neonatal jaundice[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 920-928.

[32] LEE Y, LEE S, LEE D Y, et al. Multistimuli-responsive bilirubin nanoparticles for anticancer therapy[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2016, 55(36): 10676-10680.

[33] LEE Y, LEE S, JON S. Biotinylated bilirubin nanoparticles as a tumor microenvironment-responsive drug delivery system for targeted cancer therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2018, 5(6): 1800017.

[34] YU M N, SU D Y, YANG Y Y, et al. D-T7 peptide-modified PEGylated bilirubin nanoparticles loaded with cediranib and paclitaxel for antiangiogenesis and chemotherapy of glioma[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(1): 176-186.

[35] SRIVASTAVA P, PALADHI A, SINGH R, et al. Targeting PD-1 in $CD8^+$ T cells with a biomimetic bilirubin-5-fluoro-2-deoxyuridine-bovine serum albumin nanoconstruct for effective chemotherapy against experimental lymphoma [J]. Mol Pharm, 2021, 18(5): 2053-2065.

[36] SHAN L L, FAN W P, WANG W W, et al. Organosilica-based hollow mesoporous bilirubin nanoparticles for antioxidation-activated self-protection and tumor-specific deoxygenation-driven synergistic therapy[J]. ACS Nano, 2019, 13(8): 8903-8916.

[37] LEE D Y, KIM J Y, LEE Y, et al. Black pigment gallstone inspired platinum-chelated bilirubin nanoparticles for combined photoacoustic imaging and photothermal therapy of cancers[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2017, 56(44): 13684-13688.

[38] SRIVASTAVA P, HIRA S K, SRIVASTAVA D N, et al. Protease-responsive targeted delivery of doxorubicin from bilirubin-BSA-capped mesoporous silica nanoparticles against colon cancer[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2017, 3(12): 3376-3385.

[39] LEE S, LEE Y, KIM H, et al. Bilirubin nanoparticle-assisted delivery of a small molecule-drug conjugate for targeted cancer therapy[J]. Biomacromolecules, 2018, 19(6): 2270-2277.

[40] JAYANTI S, MORETTI R, TIRIBELLI C, et al. Bilirubin: a promising therapy for Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6223.

(收稿日期:2022-08-31 修回日期:2023-02-03)

(编辑:胡晓霖)