·综述·

DOI：10.12449/JCH250522

血红素加氧酶在代谢相关脂肪性肝病中的作用及调控机制

费景兰[1]，李道政[1]，武俊超[2]，王 雷[3]

1 河南中医药大学第一附属医院脾胃肝胆科，郑州 450000

2 河南中医药大学护理学院，郑州 450046

3 山东中医药高等专科学校，山东 烟台 264100

通信作者：王雷，hyzhaohushan@163.com（ORCID：0009-0002-8488-5741）

摘要：本文系统梳理血红素加氧酶（HO）在代谢相关脂肪性肝病（MAFLD）发病机制中的作用与关系，重点探讨了HO的生物学功能、在肝脏中的表达调控、与脂质代谢的关系，以及在炎症反应与氧化应激中的调节作用，旨在揭示HO在MAFLD中的潜在治疗靶点和机制，为未来的治疗策略提供新的视角和方向。

关键词：代谢相关脂肪性肝病；血红素加氧酶；治疗学

基金项目：河南省重点研发与推广专项项目（232102310450）；河南省中医药科学研究专项课题（2022JDZX089）；河南省医学科技公关计划项目（RKX202201009）；河南省社会科学规划委托项目（2024XWT005）

Role and regulatory mechanism of heme oxygenase in metabolic associated fatty liver disease

FEI Jinglan[1]，*LI Daozheng*[1]，*WU Junchao*[2]，*WANG Lei*[3]

1. Spleen，Stomach and Hepatobiliary Department，The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou 450000，China；2. School of Nursing，Henan University of Chinese Medicine，Zhengzhou 450046，China；3. Shandong College of Traditional Chinese Medicine，Yantai，Shandong 264100，China

Corresponding author：WANG Lei，hyzhaohushan@163.com（ORCID：0009-0002-8488-5741）

Abstract：This article systematically reviews the role and relationship of heme oxygenase（HO）in the pathogenesis of metabolic associated fatty liver disease（MAFLD）and discusses the biological function of HO，its expression in the liver，its association with lipid metabolism，and its regulatory role in inflammatory reaction and oxidative stress，in order to reveal the potential therapeutic targets and mechanism of HO in MAFLD and provide new perspectives and directions for future treatment strategies.

Key words：Metabolic Associated Fatty Liver Disease；Heme Oxygenase；Therapeutics

Research funding：Special Project of Key R & D and Promotion in Henan Province（232102310450）；Henan Province Chinese Medicine Scientific Research Special Project（2022JDZX089）；Henan Provincial Medical Science and Technology Public Relations Programme（RKX202201009）；Henan Provincial Social Sciences Planning Project（2024XWT005）

代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）是一种与肥胖、胰岛素抵抗和代谢综合征紧密相关的慢性肝脏疾病，其发病率在全球范围内不断上升，成为公共卫生问题的焦点[1]。MAFLD的发病机制包括脂质代谢紊乱、炎症反应和氧化应激等[2-4]，涉及多种生物学过程。在这些过程中，血红素加氧酶（heme oxygenase，HO）作为一种关键的抗氧化酶，在维持肝脏氧化还原平衡和调节炎症反应中的作用日益受到重视[5]。

本文将从HO的生物学功能入手，逐步深入探讨其在肝脏中的表达调控、与脂质代谢的关系、炎症反应及氧化应激的调节作用，以揭示HO在MAFLD发病机制中的综合影响，为未来的研究方向和临床实践提供指导[6-8]。

1 HO的生物学功能

1.1 HO的结构与功能 HO是一种催化血红素降解的酶，主要分为HO-1和HO-2两种同工酶。HO-1是诱导型酶，通常在应激条件下表达增加；而HO-2是组成型酶，主要在正常生理条件下维持稳定表达[9]。HO-1由288个氨基酸组成，具有高度保守的结构域，能够与血红素结合并催化其降解生成胆绿素、铁离子和一氧化碳（CO）[10]。HO-2则由316个氨基酸组成，具有2个血红素结合位点，能够在低氧条件下发挥重要作用[11]。这两种同工酶在结构上的差异决定了它们在不同生理和病理状态下的功能特性。它们在细胞内具有不同的表达模式和调控机制[10]。HO-1通常在氧化应激和炎症条件下被诱导表达，而HO-2则主要在脑和睾丸等组织中表达[12]。

1.2 HO的生物学功能及作用机制 HO通过催化血红素降解生成胆绿素、铁离子和CO，这些产物在体内具有多种生物学功能。胆绿素是一种强效抗氧化剂，能够清除自由基，保护细胞免受氧化损伤[13]。铁离子通过与铁蛋白结合储存，避免了自由铁的毒性作用[14]。CO则作为一种气体信号分子，能够调节血管扩张、抗炎和抗凋亡等多种生理过程[15]。因此，HO通过其代谢产物在维持细胞稳态、抗氧化应激和调节炎症反应中发挥重要作用。

1.3 HO在不同组织中的表达 HO在不同组织中的表达和功能具有显著差异。HO-1主要在肝脏、脾脏和骨髓等富含血红素的组织中高表达，在应激条件下如氧化应激、炎症和缺氧等情况下，其表达显著上调[16]。HO-2则主要在大脑、睾丸和内皮细胞中高表达，参与神经保护、血管功能调节和生殖功能等[17]。在肝脏中，HO-1通过其抗氧化和抗炎作用，保护肝细胞免受脂质过氧化和炎症损伤，从而在MAFLD的发病机制中发挥关键作用[18]。

2 HO在肝脏中的表达与调控机制

2.1 HO在肝脏中的表达特征 研究发现，HO主要存在于肝细胞和Kupffer细胞中[19]，其中HO-1是HO家族中最为重要的亚型。研究表明，肝脏中HO-1的表达水平在肝损伤和应激状态下显著增加[18]。这种表达的上调被认为是肝脏对抗氧化应激和炎症反应的一种保护性机制。HO-2则主要在正常生理条件下维持基础水平的表达，参与肝脏的基本代谢功能[11]。此外，HO-1的表达在不同的肝病状态下也表现出不同的调控模式，例如在非酒精性脂肪性肝病和酒精性肝病中，HO-1的表达均有显著变化[20]。

2.2 HO表达的调控机制 根据最新的研究报道，HO在肝脏中的表达受到多种复杂因素的调控，这些因素主要包括转录因子、信号通路以及微环境因素等。特别是，核因子E2相关因子2（nuclear factor E2-related factor 2，Nrf2）被认为是HO-1表达的主要调控因子，它通过与抗氧化反应元件结合，显著促进HO-1基因的转录过程[21]。此外，其他一些转录因子，如核因子κB（NF-κB）[22]和激活蛋白-1[23]，也在HO-1的调控中发挥着重要作用。

在信号通路方面，丝裂原活化蛋白激酶通路[24]和磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路[25]在HO-1的表达调控中同样扮演着重要的角色。这些信号通路通过调节转录因子的活性，间接影响HO-1的表达水平，从而在细胞的生理和病理过程中发挥重要作用。此外，氧化应激、炎症介质以及代谢产物等微环境因素也能显著影响HO的表达，进一步揭示了HO在肝脏生理功能和病理变化中的复杂调控机制。

2.3 影响HO表达的外部因素 多种外部因素能够影响HO在肝脏中的表达，包括药物、饮食和环境毒素。研究发现，某些药物如他汀类药物和抗氧化剂可以上调HO-1的表达，从而发挥保护肝脏的作用[26]。饮食因素如高脂饮食和酒精摄入也显著影响HO的表达，高脂饮食可诱导HO-1的表达，而酒精则通过氧化应激途径上调HO-1[27]。此外，环境毒素如重金属（如镉和汞）和空气污染物也能通过诱导氧化应激和炎症反应，显著影响HO的表达[28]。这些外部因素通过复杂的生物学途径和机制，调控HO在肝脏中的表达，进而影响肝脏的健康状态。

3 HO在MAFLD脂质代谢中的作用与调控

3.1 HO在脂质代谢中的作用 HO在脂质代谢中扮演着关键角色，主要通过其代谢产物如CO、铁离子和胆绿素来调节脂质的合成、分解和储存。研究表明，HO-1的表达上调能够显著降低肝脏脂质积累，其机制在于HO-1通过抑制脂肪生成和促进脂肪分解来调节脂质代谢[18]。此外，HO-1还能够通过其抗氧化和抗炎特性，减少脂质过氧化和炎症反应，从而保护肝细胞免受脂质毒性损伤[11]。这些机制表明，HO在MAFLD的脂质代谢调控中具有更为显著的保护作用。

首先，HO在脂肪酸合成和分解过程中发挥了双重调节作用。如，HO-1的上调能够抑制脂肪酸合成酶（fatty acid synthase，FAS）和乙酰辅酶A羧化酶（Acetyl CoA carboxylase，ACC）的表达，从而减少脂肪酸的合成。HO-1

还能促进脂肪酸的β-氧化。通过生成CO等代谢产物，HO-1能调节脂肪酸的代谢途径，有助于维持能量平衡和防止脂肪蓄积。这种调节机制对于预防代谢疾病具有重要意义。同时，HO-1的上调可以通过CO和其他代谢产物激活过氧化物酶体增殖物激活受体α（peroxisome proliferator activated receptor α，PPARα）[29-30]。PPARα激活后，能够调节一系列下游基因的表达，促进脂肪酸的β-氧化，从而加速脂肪酸的分解。HO-1的作用还涉及线粒体的代谢过程[31]，增强线粒体的功能以提高脂肪酸的氧化效率。通过刺激β-氧化途径，HO-1促进脂肪酸转化为能量，从而改善细胞的能量代谢状态。这些调控机制不仅有助于减少肝脏脂质积累，还能够改善肝脏的脂质代谢状态，防止脂肪肝的发生和发展。因此，HO在脂肪酸合成和分解中的调节作用对于维持肝脏脂质代谢的平衡具有重要意义。

其次，HO在磷脂代谢中的作用也得到了广泛关注。磷脂是细胞膜的重要组成部分，参与细胞信号传导和细胞生物学功能。HO通过生成胆绿素和CO等代谢产物，间接影响磷脂的合成与降解。例如，胆绿素被认为具有抗氧化特性，可以保护细胞膜结构，减少氧化损伤[32]。研究显示，HO的活性与磷脂代谢的平衡密切相关，HO的缺失可能导致磷脂代谢紊乱，从而引发一系列代谢疾病。

最后，HO在类固醇代谢中的作用也不容忽视。类固醇激素在调节代谢、免疫和生长发育等方面发挥重要作用。HO通过调节类固醇前体的代谢，影响类固醇激素的合成[33]。例如，HO的上调可促进类固醇合成相关酶的表达，从而提高类固醇激素的水平。在某些病理状态下，HO的功能失调可能导致类固醇代谢异常，进而影响机体的代谢平衡和免疫功能。

3.2 HO对脂质代谢相关基因的调控 研究发现，HO通过调控多种脂质代谢相关基因的表达来影响脂质代谢过程。如，HO-1能够通过抑制固醇调节元件结合蛋白-1c（sterol regulatory element-binding protein 1c，SREBP-1c）的活性，减少脂质合成相关基因的表达，如FAS和ACC；HO-1还能够通过激活PPARγ和肝X受体（liver X receptor，LXR），促进脂质分解相关基因的表达，如肉碱棕榈酰转移酶-1（carnitine palmitoyltransferase-1，CPT-1）和脂肪酸氧化酶（fatty acid oxidation，FAO）[34]。这些基因调控机制不仅有助于减少肝脏脂质积累，还能够改善肝脏的脂质代谢状态，防止脂肪肝的发生和发展，维持肝脏脂质代谢的平衡。

4 HO在MAFLD炎症反应中的作用与调控

4.1 HO在炎症反应中的双重角色 HO在炎症反应中扮演着复杂的双重角色，既具有抗炎作用，也可能在特定条件下促进炎症反应。研究表明，HO通过其代谢产物如CO、胆绿素和铁离子，调节炎症反应的不同阶段。CO的抗炎特性能够抑制炎症介质的释放和炎症细胞的迁移[11]；胆绿素及其衍生物胆红素则通过清除自由基和抑制氧化应激来减轻炎症[13]；HO的代谢产物铁离子在过量时可能促进氧化应激和炎症反应，尤其是在铁代谢失调的情况下[14]；HO-1通过抑制NF-κB信号通路，减少促炎细胞因子的表达，如TNF-α、IL-1β和IL-6[15]；此外，HO-1通过上调抗炎细胞因子如IL-10的表达，进一步平衡炎症反应[35]。这些调节作用不仅有助于减轻肝脏的炎症损伤，还可能改善MAFLD的病理进程。因此，HO-1的调控机制在肝脏炎症反应中的作用具有重要的研究价值和临床意义。

4.2 HO与肝脏免疫细胞的相互作用 肝脏巨噬细胞，特别是Kupffer细胞，在肝脏的免疫反应和代谢中发挥着关键作用。研究表明，HO-1的表达可以通过调节巨噬细胞的极化状态影响其功能[36]。在肝脏疾病中，HO-1的上调与炎症反应的减轻以及组织修复的促进密切相关。巨噬细胞的极化状态主要分为M1型和M2型。M1型巨噬细胞通常被认为是促炎型，主要通过产生炎症因子来抵御病原体和肿瘤细胞，而M2型巨噬细胞则被认为是抗炎型，主要参与组织修复和再生。

HO-1的上调可以抑制巨噬细胞的促炎性M1极化，促进抗炎性M2极化，从而减轻肝脏炎症[37]；此外，HO-1在肝星状细胞中的表达也与肝纤维化的进程相关，通过抑制肝星状细胞的活化减轻肝纤维化[38]。因此，HO-1在肝脏免疫细胞中的表达和功能调控对于炎症反应与肝脏病理变化具有重要意义。

5 HO在MAFLD氧化应激中的作用与调控

5.1 HO在氧化应激中的抗氧化作用 学术界认为，HO在氧化应激中的抗氧化作用主要通过其代谢产物，如胆绿素和CO来实现[11]；胆绿素的抗氧化性，能够减少肝细胞氧化损伤[13]；CO能够通过调节细胞信号通路减轻氧化应激引起的细胞损伤[15]；在MAFLD中，氧化应激是一个关键的病理过程，HO通过其抗氧化作用减轻肝细胞的氧化损伤，从而在一定程度上缓解MAFLD的进展。

5.2 HO与氧化应激相关信号通路 HO在氧化应激相

关信号通路中的作用主要体现在其对Nrf2通路的调节[39]；Nrf2是细胞内主要的抗氧化应激调节因子，能够诱导多种抗氧化酶的表达，包括HO-1；HO-1的表达受到Nrf2的上调，而HO-1的代谢产物又能够进一步激活Nrf2，形成一个正反馈循环，从而增强细胞的抗氧化能力[40-41]；HO还能够通过抑制NF-κB通路，减少氧化应激引起的炎症反应[42]。这些信号通路的相互作用表明，HO在调节氧化应激和炎症反应中具有重要的作用，对MAFLD的防治具有潜在的治疗价值。研究表明，通过上调HO-1的表达，可以显著减轻MAFLD模型中的肝脏脂质堆积和氧化损伤[43]；HO-1的诱导剂，如顺铂和辛伐他汀，已被证明能够在动物模型中有效缓解MAFLD的病理变化[44-45]。这些研究结果表明，HO-1的诱导剂可能成为MAFLD治疗的新策略。然而，进一步的临床研究仍然需要验证这些药物在人体中的安全性和有效性。

综上所述，HO在脂质代谢、炎症反应与氧化应激中的相关作用及调控，在MAFLD的治疗中展现出巨大潜力，其调控机制如图1所示。

6 HO与MAFLD的关系

在MAFLD患者中，血清中HO水平可能与脂肪肝的严重程度存在相关性，其活性与脂肪沉积、炎症标志物以及肝功能指标存在显著相关性[46]，HO的表达水平显著降低可能与肝脏氧化应激增加和炎症反应加重有关，提示HO在MAFLD的病理生理过程中可能发挥保护作用[47]。因此，HO水平的变化可能成为评估MAFLD病情的潜在生物标志物。研究显示，MAFLD患者HO的表达与肝脂肪变性、炎症及纤维化程度密切相关[48-49]，其血清水平显著低于健康对照组[50]。此外，动物实验也表明，HO的缺失会加重肝脂肪沉积和炎症反应[51]，进一步支持了HO在MAFLD中的保护作用。这些研究结果表明，HO水平的变化不仅与MAFLD的发生发展相关，也可能反映疾病的严重程度。因此，HO水平的检测可能为MAFLD的早期诊断和预后评估提供重要信息。此外，HO的活性还可以作为疗效监测的指标，帮助评估治疗方案的有效性。近年来，一些研究已经开始使用HO相关的生物标志物进行MAFLD的诊断，初步结果显示其在临床应用中具有良好的前景。然而，仍需大规模的临床试验来验证这一方法的有效性和可靠性，以便在未来的临床实践中推广应用。

7 小结与展望

本文综述了HO在MAFLD发病机制中的多重作用，揭示了HO在脂质代谢、炎症反应和氧化应激中的关键调节作用。虽然HO在MAFLD发病机制中的多重作用提供了新的研究方向和潜在治疗靶点，但是不同研究在具体机制和结论上存在一定差异，这需要未来的研究更加注重实验设计的严谨性和结果的可重复性。通过平衡不同研究的观点和发现可以更全面地理解HO在MAFLD中的作用，从而推动相关治疗策略的开发和应用。未来的研究应继续深入探讨HO在MAFLD中的机制，并探索其在临床治疗中的实际应用潜力。

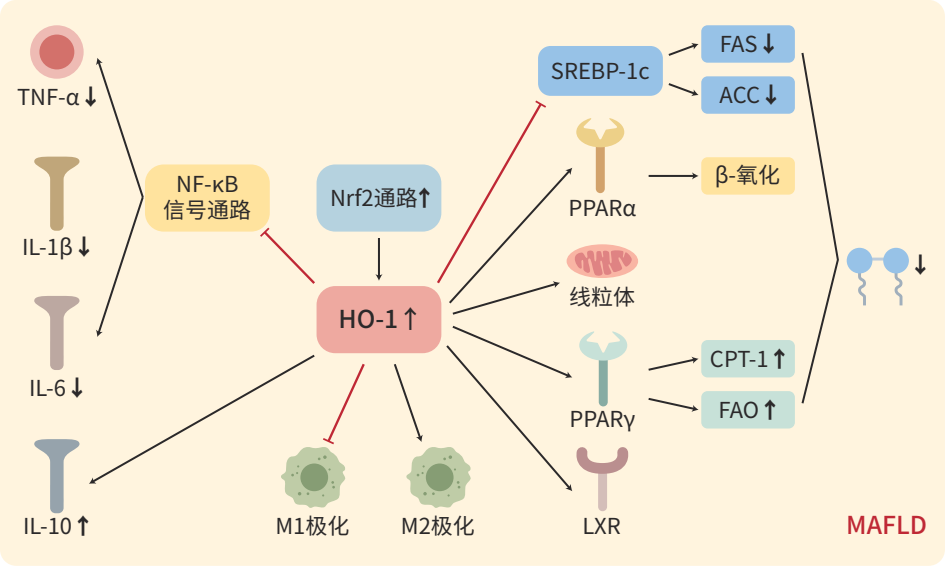

图1 HO在MAFLD中的调控机制

Figure 1 Control mechanism of HO in MAFLD

利益冲突声明：本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明：费景兰负责课题设计，资料分析，撰写论文；李道政参与收集及分析文献资料；武俊超参与修改论文；王雷负责拟定写作思路，指导撰写文章并最后定稿。

参考文献：

[1] YOUNOSSI ZM, KOENIG AB, ABDELATIF D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes[J]. Hepatology, 2016, 64(1): 73-84. DOI: 10.1002/hep.28431.

[2] ADAMS LA, ANSTEE QM, TILG H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases[J]. Gut, 2017, 66(6): 1138-1153. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884.

[3] FRIEDMAN SL, NEUSCHWANDER-TETRI BA, RINELLA M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies[J]. Nat Med, 2018, 24(7): 908-922. DOI: 10.1038/s41591-018-0104-9.

[4] DAY CP, JAMES OFW. Steatohepatitis: A tale of two "hits"?[J]. Gastroenterology, 1998, 114(4): 842-845. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2.

[5] OTTERBEIN LE, FORESTI R, MOTTERLINI R. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in the heart: The balancing act between danger signaling and pro-survival[J]. Circ Res, 2016, 118(12): 1940-1959. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306588.

[6] FAROMBI EO, SURH YJ. Heme oxygenase-1 as a potential therapeutic target for hepatoprotection[J]. J Biochem Mol Biol, 2006, 39(5): 479-491. DOI: 10.5483/bmbrep.2006.39.5.479.

[7] TAKAHASHI T, MORITA K, AKAGI R, et al. Heme oxygenase-1: A novel therapeutic target in oxidative tissue injuries[J]. Curr Med Chem, 2004, 11(12): 1545-1561. DOI: 10.2174/0929867043365080.

[8] SLEBOS DJ, RYTER SW, CHOI AMK. Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in pulmonary medicine[J]. Respir Res, 2003, 4(1): 7. DOI: 10.1186/1465-9921-4-7.

[9] TENHUNEN R, MARVER HS, SCHMID R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1968, 61(2): 748-755. DOI: 10.1073/pnas.61.2.748.

[10] MAINES MD. The heme oxygenase system: A regulator of second messenger gases[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1997, 37: 517-554. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.37.1.517.

[11] RYTER SW, ALAM J, CHOI AMK. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: From basic science to therapeutic applications[J]. Physiol Rev, 2006, 86(2): 583-650. DOI: 10.1152/physrev.00011.2005.

[12] BAUER M, BAUER I. Heme oxygenase-1: Redox regulation and role in the hepatic response to oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal, 2002, 4(5): 749-758. DOI: 10.1089/152308602760598891.

[13] STOCKER R, YAMAMOTO Y, MCDONAGH AF, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance[J]. Science, 1987, 235(4792): 1043-1046. DOI: 10.1126/science.3029864.

[14] BALLA G, JACOB HS, BALLA J, et al. Ferritin: A cytoprotective antioxidant strategem of endothelium[J]. J Biol Chem, 1992, 267(25): 18148-18153.

[15] OTTERBEIN LE, BACH FH, ALAM J, et al. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway[J]. Nat Med, 2000, 6(4): 422-428. DOI: 10.1038/74680.

[16] IMMENSCHUH S, RAMADORI G. Gene regulation of heme oxygenase-1 as a therapeutic target[J]. Biochem Pharmacol, 2000, 60(8): 1121-1128. DOI: 10.1016/s0006-2952(00)00443-3.

[17] RAJU VS, McCOUBREY WK Jr, MAINES MD. Regulation of heme oxygenase-2 by glucocorticoids in neonatal rat brain: Characterization of a functional glucocorticoid response element[J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1351(1-2): 89-104. DOI: 10.1016/s0167-4781(96)00183-2.

[18] ABRAHAM NG, KAPPAS A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase[J]. Pharmacol Rev, 2008, 60(1): 79-127. DOI: 10.1124/pr.107.07104.

[19] LYU YL, ZHENG W, WANG QH, et al. Research progress of natural active substances against metabolic associated fatty liver disease[J]. Acta Vet Zootechnica Sin, 2025, 56(1): 45-62.
吕永乐, 郑雯, 王签慧, 等. 抗代谢相关脂肪性肝病的天然活性物质研究进展[J]. 畜牧兽医学报, 2025, 56(1): 45-62.

[20] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism[J]. Cell Mol Life Sci, 2016, 73(17): 3221-3247. DOI: 10.1007/s00018-016-2223-0.

[21] YI Z, BEN DY, XU Y, et al. Herbal cake-separated moxibustion relieves aspirin induced gastric mucosal injury by activating Nrf2/ARE/HO-1 signaling in rats[J]. Acupunct Res, 2023, 48(8): 773-781. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20220501.
易展, 贲定严, 徐寅, 等. 隔药饼灸激活Nrf2/ARE/HO-1信号通路修复阿司匹林诱导的胃黏膜损伤的机制研究[J]. 针刺研究, 2023, 48(8): 773-781. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20220501.

[22] WANG XX, FAN GW, PU X, et al. To explore the mechanism of purslane on allergic contact dermatitis in mice based on NrF2/HO-1/NF-κB signaling pathway[J]. Chin J Exp Med Formul, 2025, 31(3): 115-123. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241141.
王小雪, 樊官伟, 蒲翔, 等. 基于Nrf2/HO-1/NF-κB信号通路探讨马齿苋外用对变应性接触性皮炎小鼠的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(3): 115-123. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20241141.

[23] CHIEN MH, SHIH PC, DING YF, et al. Curcumin analog, GO-Y078, induces HO-1 transactivation-mediated apoptotic cell death of oral cancer cells by triggering MAPK pathways and AP-1 DNA-binding activity[J]. Expert Opin Ther Targets, 2022, 26(4): 375-388. DOI: 10.1080/14728222.2022.2061349.

[24] GUO JT, ZHAO TT, YESIMU TLFBK, et al. Mechanistic studies on the anti-DOX cardiotoxicity of polysaccharides of *Brassica rapa* L. based on the regulation of Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Acta Pharm Sin, 2024, 59(4): 930-938. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1065.
郭君婷, 赵婷婷, 叶斯木·塔拉甫别克, 等. 基于Nrf2/HO-1信号通路调控的恰玛古多糖抗多柔比星心肌毒性的机制研究[J]. 药学学报, 2024, 59(4): 930-938. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-1065.

[25] FANG M, HUANG DR, ZHANG JW, et al. Tanshinone IIA exerts anti-hepatocellular carcinoma effects by inhibiting oxidative stress via PI3K/Akt and Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(24): 6724-6734. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240711.401.
方萌, 黄冬蕊, 张晋玮, 等. 丹参酮ⅡA调控PI3K/Akt与Nrf2/HO-1信号通路抑制氧化应激发挥抗肝细胞癌作用[J]. 中国中药杂志, 2024, 49(24): 6724-6734. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20240711.401.

[26] GROSSER N, ABATE A, OBERLE S, et al. Heme oxygenase-1 induction may explain the antioxidant profile of aspirin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 308(4): 956-960. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01504-3.

[27] LIEBER CS. The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role[J]. Drug Metab Rev, 2004, 36(3-4): 511-529. DOI: 10.1081/dmr-200033441.

[28] VALKO M, RHODES CJ, MONCOL J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer[J]. Chem Biol Interact, 2006, 160(1): 1-40. DOI: 10.1016/j.cbi.2005.12.009.

[29] LI M, KIM DH, TSENOVOY PL, et al. Treatment of obese diabetic mice with a heme oxygenase inducer reduces visceral and subcutaneous adiposity, increases adiponectin levels, and improves insulin sensitivity and glucose tolerance[J]. Diabetes, 2008, 57(6): 1526-1535. DOI: 10.2337/db07-1764.

[30] ALQAHTANI MJ, NEGM WA, SAAD HM, et al. Fenofibrate and Diosmetin in a rat model of testicular toxicity: New insight on their protective mechanism through PPAR-α/NRF-2/HO-1 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 165: 115095. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115095.

[31] LI DD, YUAN XW, DONG SM, et al. Heme oxygenase-1 prevents non-alcoholic steatohepatitis through modulating mitochondrial quality control[J]. Acta Physiol (Oxf), 2023, 237(3): e13918. DOI: 10.1111/apha.13918.
[32] BAI WY, YANG Y, HUO SY, et al. Advances in research progress on the therapeutic function of biliverdin[J]. J Kunming Med Univ, 2022, 43(6): 147-153. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20220601.
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, 43(6): 147-153. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20220601.
[33] JIN XH, XU ZW, CAO J, et al. HO-1/EBP interaction alleviates cholesterol-induced hypoxia through the activation of the AKT and Nrf2/mTOR pathways and inhibition of carbohydrate metabolism in cardiomyocytes[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(6): 1409-1420. DOI: 10.3892/ijmm.2017.2979.
[34] VIJAYAN V, WAGENER FADTG, IMMENSCHUH S. The macrophage heme-heme oxygenase-1 system and its role in inflammation[J]. Biochem Pharmacol, 2018, 153: 159-167. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.02.010.
[35] LEE TS, CHAU LY. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice[J]. Nat Med, 2002, 8(3): 240-246. DOI: 10.1038/nm0302-240.
[36] WU LL, ZHENG ZQ, ZHAO M, et al. Based on Nrf2/HO-1/HIF-1α pathway, the regulatory effect of Shengjiang Powder on macrophages in EAE mice was discussed[J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(5): 1118-1122. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2024.05.21.
吴璐璐, 郑泽泉, 赵敏, 等. 基于Nrf2/HO-1/HIF-1α通路探讨升降散对EAE鼠巨噬细胞的调控作用[J]. 时珍国医国药, 2024, 35(5): 1118-1122. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2024.05.21.
[37] NAITO Y, TAKAGI T, UCHIYAMA K, et al. Heme oxygenase-1: A novel therapeutic target for gastrointestinal diseases[J]. J Clin Biochem Nutr, 2011, 48(2): 126-133. DOI: 10.3164/jcbn.10-61.
[38] KIM YM, PAE HO, PARK JE, 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. DOI: 10.1089/ars.2010.3153.
[39] KENSLER TW, WAKABAYASHI N, BISWAL S. Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2007, 47: 89-116. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046.
[40] ZHANG MJ, AN CR, GAO YQ, et al. Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection[J]. Prog Neurobiol, 2013, 100: 30-47. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.09.003.
[41] MA C, YANG H. Role of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway in alcoholic liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(7): 1708-1713. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.028.
马成, 杨慧. 核因子E2相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路在酒精性肝病中的作用[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(7): 1708-1713. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.07.028.
[42] RUSHWORTH SA, MACEWAN DJ. HO-1 underlies resistance of AML cells to TNF-induced apoptosis[J]. Blood, 2008, 111(7): 3793-3801. DOI: 10.1182/blood-2007-07-104042.
[43] OLIVEIRA CP, STEFANO JT, CAVALEIRO AM, et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(2): 357-361. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2009.06001.x.
[44] VOLTI GL, SACERDOTI D, SANGRAS B, et al. Carbon monoxide signaling in promoting angiogenesis in human microvessel endothelial cells[J]. Antioxid Redox Signal, 2005, 7(5-6): 704-710. DOI: 10.1089/ars.2005.7.704.
[45] KIM HP, RYTER SW, CHOI AMK. CO as a cellular signaling molecule[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2006, 46: 411-449. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141053.
[46] HUANG HF, PANG XY, DAI WB, et al. Chaihu Shugan Granules improve tetrachloromethane-induced acute liver injury in mice through regulating the Keap1-Nrf2/HO-1 signal pathway[J]. Chin Pharm J, 2024, 59(8): 703-712. DOI: 10.11669/cpj.2024.08.006.
黄海锋, 庞晓妍, 戴卫波, 等. 柴胡疏肝颗粒调控Keap1-Nrf2/HO-1信号通路改善四氯化碳诱导的小鼠急性肝损伤[J]. 中国药学杂志, 2024, 59(8): 703-712. DOI: 10.11669/cpj.2024.08.006.
[47] WAYAL V, HSIEH CC. Bioactive dipeptides mitigate high-fat and high-fructose corn syrup diet-induced metabolic-associated fatty liver disease via upregulation of Nrf2/HO-1 expressions in C57BL/6J mice[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115724. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115724.
[48] WAYAL V, WANG SD, HSIEH CC. Novel bioactive peptides alleviate Western diet-induced MAFLD in C57BL/6J mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis via TLR4/NF-κB and Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 148: 114177. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114177.
[49] WAYAL V, HSIEH CC. Bioactive dipeptides mitigate high-fat and high-fructose corn syrup diet-induced metabolic-associated fatty liver disease via upregulation of Nrf2/HO-1 expressions in C57BL/6J mice[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 168: 115724. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115724.
[50] MÓZES FE, LEE JA, VALI Y, et al. Performance of non-invasive tests and histology for the prediction of clinical outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: An individual participant data meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2023, 8(8): 704-713. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00141-3.
[51] LI GY, CHEN WJ, JIA BY, et al. Di'ao Xinxuekang alleviates non-alcoholic steatohepatitis in mice by up-regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(9): 2491-2499. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211115.401.
李国莺, 陈文静, 贾步云, 等. 地奥心血康上调Nrf2/HO-1信号通路改善小鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(9): 2491-2499. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211115.401.

收稿日期：2024-09-07；**录用日期：**2024-11-08
本文编辑：林姣

引证本文：FEI JL, LI DZ, WU JC, et al. Role and regulatory mechanism of heme oxygenase in metabolic associated fatty liver disease[J]. J Clin Hepatol, 2025, 41(5): 948-953.
费景兰, 李道政, 武俊超, 等. 血红素加氧酶在代谢相关脂肪性肝病中的作用及调控机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2025, 41(5): 948-953.