

- map for action in low- and middle-income countries[J]. Ann NY Acad Sci, 2018, 1430: 44-79.
- [21] ALFIERI D F, LEHMANN M F, OLIVEIRA S R, et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32: 493-502.
- [22] DAUBAIL B, JACQUIN A, GUILLAND G C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients[J]. Eur J Neurol, 2013, 20: 57-61.
- [23] NARASIMHAN S, BALASUBRAMANIAN P. Role of vitamin D in the outcome of ischemic stroke- a randomized controlled trial[J]. Clin Diagn Res, 2017, 11(2): 6-10.
- [24] SARI A, DURMUS B, KARAMAN C A, et al. A randomized, double-blind study to assess if vitamin D treatment affects the outcomes of rehabilitation and balance in hemiplegic patients[J]. Phys Ther Sci, 2018, 30(6): 874-878.
- [25] SKAABY T. The relationship of vitamin D status to risk of cardiovascular disease and mortality[J]. Dan Med J, 2015, 62(2): 5008.
- [26] FORD J A, MACLENNAN G S, AVENELL A, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis[J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(3): 746-755.
- [27] BERGHOUT B P, FANI L, HESHMATOLLAH A, et al. Vitamin D status and risk of stroke: the rotterdam study[J]. Stroke, 2019, 50(9): 2293-2298.
- [28] MOMOSAKI R, ABO M, URASHIMA M. Vitamin D supplementation and post-stroke rehabilitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Nutrients, 2019, 11(6): 1295.
- [29] REZAEI O, RAMEZANI M, ROOZBEH M, et al. Does vitamin D administration play a role in outcome of patients with acute ischemic stroke? A randomized controlled trial[J]. Curr J Neurol, 2021, 20: 8-14.
- [30] BARBARAWI M, KHEIRI B, ZAYED Y, et al. Vitamin D supplementation and cardiovascular disease risks in more than 83 000 individuals in 21 randomized clinical trials: a meta-analysis[J]. JAMA Cardiol, 2019, 4(8): 765-776.
- [31] AL MHEID I, QUYYUMI A A. Vitamin D and cardiovascular disease: controversy unresolved[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(1): 89-100.
- [32] DELUQUE A L, ALMEIDA L F, FRANCESCATO H D C, et al. Effect of calcitriol on the renal microvasculature differentiation disturbances induced by at 1 blockade during nephrogenesis in rats[J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 23.
- [33] ALI N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity [J]. J Infect Public Health, 2020, 13(10): 1373-1380.
- [34] MANSON J E, COOK N R, LEE I M. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease [J] N Engl J Med, 2019, 380(1): 33-44.
- [35] FU J, XUE R, GU J, et al. Neuroprotective effect of calcitriol on ischemic/reperfusion injury through the NR3A/CREB pathways in the rat hippocampus[J]. Mol Med Rep, 2013, 8(6): 1708-1714.
- [36] EVANS M A, KIM H A, LING Y H, et al. Vitamin D3 supplementation reduces subsequent brain injury and inflammation associated with ischemic stroke[J]. Neuro-molecular Med, 2018, 20(1): 147-159.

(收稿日期: 2021-11-10 修回日期: 2022-05-08)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.22.034

## 外周血胆红素水平与神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病等多种疾病的相关性研究进展<sup>\*</sup>

王诗韵 综述, 曹文俊<sup>△</sup> 审校

复旦大学附属眼耳鼻喉科医院检验科, 上海 200031

关键词: 胆红素; 抗氧化

中图法分类号: R-1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)22-3153-05

外周血胆红素作为内源性抗氧化剂参与多种疾病的病变, 在疾病的发展过程中发挥重要作用, 本文就胆红素在中枢和外周神经系统疾病、心血管疾病、糖尿病(DM)和眼科疾病中的抗氧化作用及其与疾病

发生和发展相关性的临床研究进展进行综述。

### 1 胆红素的代谢及抗氧化作用

胆红素是铁卟啉类化合物的代谢终产物, 主要来源于衰老红细胞的血红蛋白降解。血红素加氧酶将

\* 基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(19411964600); “优秀医师-优秀临床研究者”计划(SYA202004)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: wgkjk@aliyun.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20221102.1504.006.html\(2022-11-03\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20221102.1504.006.html(2022-11-03))

血红素分解为胆绿素、亚铁和一氧化碳,随后胆绿素通过胆绿素还原酶生成胆红素,即间接胆红素(ID-BL),IDBL 在肝脏中与葡萄糖醛酸结合为直接胆红素,进一步被还原为尿胆原和粪胆原排出体外<sup>[1]</sup>。胆红素与清蛋白(Alb)紧密结合在血液中循环。

目前研究显示,胆红素作为内源性抗氧化剂密切参与人体内的氧化应激(OS)反应<sup>[2]</sup>。OS 是指由于活性氧(ROS)和活性氮产生过多、线粒体功能障碍、抗氧化系统受损,从而导致体内氧化系统和抗氧化系统失衡,造成组织损伤。机体内源性抗氧化剂分为酶类和非酶类,非酶类抗氧化物如  $\alpha$ -生育酚、胆红素、Alb、尿酸(UA)等直接清除有害自由基;而酶类抗氧化物则间接清除有害自由基。

胆红素含有一个共轭双键和一对活性氢原子,因此可以清除氧自由基,可通过清除 ROS 而抑制还原型辅酶 II 氧化酶活性,并与其他抗氧化剂协同作用发挥抗氧化作用<sup>[2]</sup>。作为血浆总抗氧化能力的主要贡献者,胆红素比谷胱甘肽等水溶性抗氧化剂和维生素 E 等脂溶性抗氧化剂更有效地保护脂质免受氧化。研究发现,血清总胆红素水平  $<7 \mu\text{mol/L}$  是 OS 相关疾病的危险因素,如心血管疾病、糖尿病、代谢综合征、某些癌症和自身免疫疾病<sup>[3]</sup>。

## 2 胆红素的检验及研究方法

**2.1 联合检测** 在临床研究中,胆红素通常与外周血中 UA、Alb 等同时检测。UA 是全身组织和体液中含量最丰富的物质之一,具有很强的自由基清除能力。Alb 在血清中的水平也很高,自由基捕获特性使其能通过结合 ROS 或活性氮来减少 OS。Alb 的神经保护特性可归因于其抗氧化功能。

**2.2 细胞及动物模型** 除了上述指标检测被用于临床研究以外,动物模型和细胞模型也被用于其中。DORÉ 等<sup>[4]</sup>早在 1999 年就建立的相关的动物模型,证明由 HO-2 形成的胆红素具有神经保护作用。KUMAGAI 等<sup>[5]</sup>研究鳗鱼肌肉的胆红素诱导荧光蛋白,IDBL 的产生和储存被认为提供了一种细胞内稳态系统,能够帮助应对鳗鱼迁徙的氧化挑战。

## 3 胆红素检验在疾病诊疗和研究中的进展

**3.1 中枢神经系统疾病(CNS)** 具有直接抗氧化作用的 IDBL 大多与 Alb 结合,但其并不能通过血脑屏障,只有少量 IDBL 可以进入中枢神经系统。另一方面,研究表明,外周血 OS 物质及抗氧化物与 CNS 疾病直接相关<sup>[6]</sup>。此外,IDBL 还是重要的抗炎分子<sup>[1]</sup>。综上所述,胆红素在 CNS 关键病变即神经元损伤方面发挥核心作用。

**3.1.1 阿尔兹海默症(AD)** OS 在 AD 的发病机制中发挥重要作用。临床研究显示,AD 患者血胆红素

水平显著降低<sup>[7]</sup>,体质衰弱的 AD 患者的胆红素水平也显著降低,因此促氧化和抗氧化失衡与衰弱的 AD 患者的病变及病程有关<sup>[8]</sup>。SONNEN 等<sup>[9]</sup>针对 AD 转基因小鼠模型的研究发现自由基介导了脑损伤,OS 标志物水平显著升高,ROS 蓄积导致脑细胞受损,而线粒体为主要靶点<sup>[10]</sup>。

**3.1.2 帕金森病(PD)** PD 的机制复杂,其病理特征是进行性的黑质多巴胺能神经元变性和路易小体的沉积。OS 在导致黑质多巴胺能通路变性中起关键作用<sup>[11]</sup>。胆红素在 PD 中的作用因人群不同而显示较大差异。研究结果显示,中国人群 PD 患者血清中胆红素水平显著降低<sup>[12]</sup>。而 MACÍAS-GARCÍA 等<sup>[13]</sup>针对西班牙人群的研究结果截然相反,PD 患者的胆红素水平显著高于健康者。造成这个结果的可能原因既涉及研究对象的遗传背景,也与病例选择、诊疗方案、基础代谢水平等的不同密切相关。同时也存在胆红素水平与 PD 无显著相关性的可能,仍需搜集更多样本进行进一步的研究。

**3.1.3 多发性硬化症(MS)** 在 MS 损伤中,由巨噬细胞产生 ROS,过量的 ROS 扩散到细胞内,并与细胞内成分发生反应,导致脱髓鞘和轴突损伤<sup>[14]</sup>。胆红素的神经保护特性可避免由自由基诱导的血脑屏障通透性病变,从而防止炎症细胞侵入中枢神经系统。OBRADOVIC 等<sup>[15]</sup>的研究表明,与健康者相比,MS 患者的胆红素、UA、Alb 水平均显著降低。

**3.1.4 肌萎缩侧索硬化症(ALS)** ALS 是上运动神经元和下运动神经元损伤之后,导致包括四肢、躯干、胸部、腹部的肌肉逐渐无力和萎缩的疾病。研究显示,病程较长的 ALS 患者血清胆红素水平明显低于病程较短的 ALS 患者,由于胆红素对于运动神经元异常可能具有保护作用,因此,IDBL 水平降低可能反映了患者体内存在内源性抗氧化系统异常,从而导致运动神经元氧化损伤和退化<sup>[16]</sup>。

**3.2 重症肌无力(MG)** MG 是一种针对神经-肌肉接头的自身免疫性疾病,由于循环中的抗体阻断了突触后神经肌肉接点的乙酰胆碱受体(AChR),从而抑制了神经递质乙酰胆碱的传导通路。自由基可对 AChR 造成相当大的损害,研究显示,MG 患者血清总胆红素、直接胆红素、IDBL、Alb 和 UA 水平均显著降低<sup>[17]</sup>。

**3.3 心血管疾病** 已有较多的研究证实血清胆红素水平与冠心病、冠状动脉疾病、周围血管疾病、卒中和颈动脉内膜内侧厚度呈负相关,这些研究均显示胆红素对心血管疾病有保护作用<sup>[18-21]</sup>。研究表明,胆红素与男性外周动脉粥样硬化<sup>[18]</sup>、冠状动脉钙化<sup>[19]</sup>、男性缺血性中风<sup>[20]</sup>均呈负相关( $P < 0.05$ )。疾病早期检

测到胆红素水平降低可能作为动脉粥样硬化早期生物标志物<sup>[21]</sup>。但是,有研究发现,在脑出血患者中直接胆红素水平升高者卒中更严重且出院时预后更差,因此胆红素与出血性卒中的关系仍不清楚<sup>[22]</sup>。

**3.4 DM** 研究发现,胆红素诱导血管内皮细胞发生 OS 反应,增加了细胞中葡萄糖的转运和葡萄糖转运蛋白-1 的表达,获得了更高效的生物葡萄糖利用,从而起到保护作用<sup>[23]</sup>。CHERIYATH 等<sup>[24]</sup>的研究表明,血清胆红素水平越高,DM 的发病率越低。HAN 等<sup>[25]</sup>对 94 000 例受试者进行研究,发现高血清胆红素水平与 DM 和 DM 肾病的风险降低有关。美国国家健康和营养调查对 1.6 万例受试者进行研究,也发现血清胆红素水平较高的人群有较低的 DM 发病率<sup>[26]</sup>。

### 3.5 眼部疾病

**3.5.1 糖尿病视网膜病变(DR)** DR 是 DM 主要的微血管并发症。LIU 等<sup>[27]</sup>研究了 1 839 例中国老年(80~102 岁)DM 患者,发现 DR 等慢性并发症的发病率随总胆红素水平的升高而显著降低。YASUDA 等<sup>[28]</sup>的横断面研究中发现胆红素水平最高的受试者 DR 的患病率降低 4 倍。DR 的发病机制复杂,如 OS、炎症、肾素-血管紧张素系统和视网膜神经变性等均为其高危因素<sup>[29-30]</sup>,其中 ROS 累积可损害眼部组织和血管。视网膜血管中由于葡萄糖代谢极为旺盛,而更易发生 OS 所致损伤。研究显示,抗氧化剂对 DM 大鼠的视网膜病变具有保护作用,且在病程的任何阶段抑制炎症级联反应,都可抑制早期 DR 的进展<sup>[31]</sup>。同时也有研究表明,直接胆红素是 DR 进展的重要独立预测因子<sup>[32]</sup>。因此,胆红素水平升高可能通过抑制 OS 减缓 DR 的进程。

**3.5.2 色素性视网膜炎(RP)** RP 是一种遗传性疾病,OS 等非遗传因素也参与疾病发生和发展。基因突变导致视杆细胞死亡,当视杆细胞大部分死亡后,视锥细胞也开始凋亡,OS 可能促进了视杆和视锥细胞退化<sup>[33]</sup>。RP 的动物模型研究结果发现,退化的视网膜组织中,核酸、蛋白质和脂质均发生了显著的 OS 损伤<sup>[34]</sup>。OVESON 等<sup>[35]</sup>的小鼠模型研究结果表明,血清胆红素水平升高,可保护视杆细胞和视锥细胞免受 OS 引起的损伤。

**3.5.3 中心性浆液性脉络膜视网膜病变(CSC)** CSC 是由于脉络膜毛细血管灌注不足引起的炎症和 OS 导致黄斑浆液性脱离引起的眼底疾病<sup>[36]</sup>。UR-FALIOGLU 等<sup>[36]</sup>在病因不明的 CSC 患者中检测到 OS 和抗氧化酶水平发生了变化,其中促氧化指标丙二醇水平显著升高,抗氧化指标过氧化氢酶水平显著降低。另一项研究表明,CSC 组胆红素水平显著低于

健康对照组,提示总胆红素水平升高可能是 CSC 的保护因素<sup>[37]</sup>。

**3.5.4 年龄相关性黄斑变性(AMD)** AMD 是视网膜黄斑和黄斑周围区域的退行性疾病,可导致中心视力丧失。视网膜色素上皮(RPE)是一种高度特化、独特的上皮细胞,它与顶端侧的感光器以及基底侧的布魯赫膜和脉络膜毛细血管相互作用,RPE 对于维持视力至关重要。RPE 的损伤是 AMD 的主要危险因素<sup>[38]</sup>,已知 OS 是 RPE 损伤的主要致病因素。目前除了 PINNA 等<sup>[39]</sup>做过胆红素在 AMD 患者与非 AMD 白内障患者中的差异的相关研究外,尚缺乏较大样本的研究。

综上所述,在中枢和外周神经系统疾病、心血管疾病、DM、眼科疾病等 OS 介导的慢性疾病中,外周血胆红素水平均发生显著变化,提示其发挥了抗氧化作用且意义重大。

## 4 展 望

目前外周血胆红素的抗氧化作用已得到了一致认可,其在微血管病变中的作用也有学者进行了一定的研究,但胆红素与眼科疾病,如青光眼、RP、AMD,这些同样与 OS 密切相关的疾病却鲜有相关研究。笔者将进一步探寻胆红素水平变化与它们的关系。除此之外,胆红素的抗氧化性在疾病中的发生机制也有待于进一步地完善。目前很多研究在探讨胆红素与疾病的关系时都未区分胆红素种类,将总胆红素、直接胆红素和间接胆红素都统称为胆红素,这可能是导致一些临床研究出现矛盾结果的原因之一。

目前已经证明外周血中多项指标有一定的抗氧化作用,在今后的临床工作中,可以开展更全面的联合检测,建立外周血 OS 指标群,更直观地反映患者 OS 受损程度。虽然外周血是人体较易获取的标本,一系列的抗氧化作用也确实能从外周血相关指标中反映出来,但缺乏特异性是其最大的问题,因此仍需继续深入检测局部组织液,在眼科疾病中可以收集泪液,在手术过程中采集房水,必要时穿刺留取脑脊液。在之后的研究中应注重方法的优化,做到将每一次试验标准化,增加其重复性,同时标本的用量要微量,尽可能减少对患者的创伤。此后可以增加研究的样本量,在不同的人群中开展前瞻性研究,较系统地评估胆红素在疾病的病变程度和进展过程中的诊断价值,并进行随访观察和复发监测。

## 参考文献

- [1] JAYANTI S, VITEK L, TIRIBELLI C, et al. The role of bilirubin and the other "yellow players" in neurodegenerative diseases[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(9): 900-

- 906.
- [2] MARUHASHI T, KIHARA Y, HIGASHI Y. Bilirubin and endothelial function[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(8):688-696.
- [3] GAZZIN S, VITEK L, WATCHKO J, et al. A novel perspective on the biology of bilirubin in health and disease[J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(9):758-768.
- [4] DORÉ S, TAKAHASHI M, FERRIS C D, et al. Bilirubin, formed by activation of heme oxygenase-2, protects neurons against oxidative stress injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(5):2445-2450.
- [5] KUMAGAI A, ANDO R, MIYATAKE H, et al. A bilirubin-inducible fluorescent protein from eel muscle[J]. *Cell*, 2013, 153(7):1602-1611.
- [6] KIM T S, PAE C U, YOON S J, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21(4):344-348.
- [7] HATANAKA H, HANYU H, FUKASAWA R, et al. Differences in peripheral oxidative stress markers in Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia patients[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2015, 15(S1):53-58.
- [8] NAMIOKA N, HANYU H, HIROSE D, et al. Oxidative stress and inflammation are associated with physical frailty in patients with Alzheimer's disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(6):913-918.
- [9] SONNEN J A, BREITNER J C, LOVELL M A, et al. Free radical-mediated damage to brain in Alzheimer's disease and its transgenic mouse models[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(3):219-230.
- [10] NITA M, GRZYBOWSKI A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016:3164734.
- [11] JIANG T, SUN Q, CHEN S. Oxidative stress: a major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2016, 147:1-19.
- [12] 刘兴中, 朱高平. 帕金森患者生化指标、抗氧化酶及相关因子水平检测分析[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(22):2011-2014.
- [13] MACÍAS-GARCÍA D, MÉNDEZ-DEL B C, JESÚS S, et al. Increased bilirubin levels in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 63:213-216.
- [14] GILGUN-SHERKI Y, MELAMED E, OFFEN D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy[J]. *J Neurol*, 2004, 251(3):261-268.
- [15] OBRADOVIC D, ANDJELIC T, NINKOVIC M, et al. Superoxide dismutase (SOD), advanced oxidation protein products (AOPP), and disease-modifying treatment are related to better relapse recovery after corticosteroid treatment in multiple sclerosis[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(8):3241-3247.
- [16] ILŽECKA J, STELMASIAK Z. Serum bilirubin concentration in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2003, 105(4):237-240.
- [17] YANG D, SU Z, WU S, et al. Low antioxidant status of serum bilirubin, uric acid, albumin and creatinine in patients with myasthenia gravis[J]. *Int J Neurosci*, 2016, 126(12):1120-1126.
- [18] SCHWERTNER H A, VÍTEK L. Gilbert syndrome, UGT1A1 \* 28 allele, and cardiovascular disease risk: possible protective effects and therapeutic applications of bilirubin[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(1):1-11.
- [19] TANAKA M, FUKUI M, TOMIYASU K, et al. Low serum bilirubin concentration is associated with coronary artery calcification (CAC)[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(1):287-291.
- [20] KIMM H, YUN J E, JO J, et al. Low serum bilirubin level as an independent predictor of stroke incidence: a prospective study in Korean men and women[J]. *Stroke*, 2009, 40(11):3422-3427.
- [21] LI Y, MENG S Y, MENG C C, et al. Decreased serum bilirubin is associated with arterial stiffness in men[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2013, 23(4):375-381.
- [22] FU K, GARVAN C S, HEATON S C, et al. Association of serum bilirubin with the severity and outcomes of intracerebral hemorrhages[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9):1346.
- [23] HATANAKA H, HANYU H, FUKASAWA R, et al. Peripheral oxidative stress markers in diabetes-related dementia[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16(12):1312-1318.
- [24] CHERIYATH P, GORREPATI V S, PETERS I, et al. High total bilirubin as a protective factor for diabetes mellitus: an analysis of NHANES data from 1999—2006[J]. *J Clin Med Res*, 2010, 2(5):201-206.
- [25] 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.
- [26] WEI Y, LIU C, LAI F, et al. Associations between serum total bilirubin, obesity and type 2 diabetes[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1):143.
- [27] LIU M, LI Y, LI J, et al. Elevated serum total bilirubin levels are negatively associated with major diabetic complications among Chinese senile diabetic patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1):213-217.
- [28] YASUDA M, KIYOHARA Y, WANG(下转第 3166 页)

必须参加生物安全培训并通过考核后方可进入实验室进行相关实验操作。

### 3 小 结

实验课程作为医学检验技术专业课程教学内容的的重要组成部分,是培养学生动手操作能力、实验设计能力和快速准确诊断病原体能力的关键,随着医学的快速发展和新发突发病原体的不断出现,对上述能力的要求也越来越高,因此,也对教学型实验室的建设提出了新的要求。提高对生物安全的重视,建立规范的教学型生物安全实验室,科学规范地实施管理和应用,是减少实验室生物安全事故发生率、推动医学检验技术专业快速发展的基石。

### 参考文献

[1] 王冬冬,王怀波,张伟,等.“停课不停学”时期的在线教学研究:基于全国范围内的 33 240 份网络问卷调研[J]. 现代教育技术,2020,30(3):13-19.

[2] 华孝挺,姚玥,何锦涛,等.新冠疫情下医学检验技术专业学生培养模式思考[J]. 全科医学临床与教育,2020,18(12):1057-1058.

[3] 赵磊,王辉,赵晓涛,等.新型冠状病毒肺炎疫情给实验诊断学教学带来的思考[J]. 中国高等医学教育,2020,35(6):3-4.

[4] 吴岩.应对危机,化危为机,主动求变,做好在线教学国际平台及课程资源建设[J]. 中国大学教学,2020,42(4):4-16.

[5] 徐晓飞,张策,蒋建伟.从应对疫情危机谈我国在线教学模式创新与经验分享[J]. 中国大学教学,2020,42(7):42-46.

[6] 舒宏,陈艳华,张云,等.基于“雨课堂”的混合式教学在临

床微生物学实习带教中的应用[J]. 检验医学与临床,2022,19(1):130-133.

[7] 高静.病原微生物快速检测的临床研究进展概述[J]. 中国医疗器械信息,2020,26(2):12-13.

[8] 吴禹熹,李璞君,王娟,等. LAMP 方法及其在病原微生物检测中的应用[J]. 中国畜牧兽医,2016,43(2):389-393.

[9] 韦敬业.试论临床微生物学检验技术的创新发展[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(73):28-30.

[10] 夏春明,夏建国. 抗疫背景下高校在线教学的实践探索及改革启示[J]. 中国高等教育,2020,56(7):19-21.

[11] 李芳健,周泉,周小彦,等. 广东省一流本科课程卫生应急线上教学与线下课堂教学方式改革的比较分析[J]. 医学教育研究与实践,2021,29(5):671-674.

[12] 郭宏,张海玉. 现代信息技术融入医学教育教学的实践研究[J]. 中国继续医学教育,2021,13(22):102-106.

[13] 王东浩,王世强,孙燕,等. 生物类虚拟仿真实验教学分析和探讨:基于国家虚拟仿真实验教学项目共享平台数据分析[J]. 实验技术与管理,2021,38(7):151-155.

[14] 中华人民共和国卫生部. 人间传染的病原微生物名录[EB/OL]. (2006-01-11)[2021-12-22]. <https://wenku.baidu.com/view/3ba155f80b4e767f5bfcde.html?fr=aladdin664466&ind=2>.

[15] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局,中国国家标准化管理委员会. 实验室生物安全通用要求:GB 19489-2004[S]. 北京:中国标准出版社,2004.

[16] 中华人民共和国国务院. 病原微生物实验室生物安全管理条例[EB/OL]. (2004-11-2)[2021-12-22]. <http://jjs.chinadevelopment.com.cn/index.php?s=Policy/Index/detailprint/id/6853.html>.

(收稿日期:2022-01-08 修回日期:2022-06-05)

(上接第 3156 页)

J J, et al. High serum bilirubin levels and diabetic retinopathy: the hisayama study[J]. Ophthalmology, 2011, 118(7):1423-1428.

[29] 邸莎,王天铭,逢冰,等. 糖尿病视网膜病变发病机制及治疗的研究进展[J]. 医学综述,2021,28(21):4285-4291.

[30] WANG W, LO A C Y. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6):1816.

[31] MADSEN-BOUSERSE S A, KOWLURU R A. Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9(4):315-327.

[32] DING Y, ZHAO J, LIU G, et al. Total bilirubin predicts severe progression of diabetic retinopathy and the possible causal mechanism[J]. J Diabetes Res, 2020, 2020:7219852.

[33] CAMPOCHIARO P A, MIR T A. The mechanism of cone cell death in retinitis pigmentosa[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 62:24-37.

[34] MURAKAMI Y, NAKABEPPU Y, SONODA K H. Oxidative stress and microglial response in retinitis pigmen-

tosa[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(19):7170.

[35] OVESON B C, IWASE T, HACKETT S F, et al. Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration[J]. J Neurochem, 2011, 116(1):144-153.

[36] URFALIOGLU S, BAYLAN F A, GULER M. Oxidative stress parameters and antioxidant enzyme levels in patients with central serous chorioretinopathy[J]. Niger J Clin Pract, 2021, 24(1):64-68.

[37] ZHANG Q, WANG W, DONG C. Blood platelet and serum bilirubin in the diagnosis of central serous chorioretinopathy[J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2):874-878.

[38] DATTA S, CANO M, EBRAHIMI K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD[J]. Prog Retin Eye Res, 2017, 60:201-218.

[39] PINNA A, SOLINAS G, GIANCIPOLI E, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency and late-stage age-related macular degeneration[J]. Int J Med Sci, 2019, 16(5):623-629.

(收稿日期:2021-12-28 修回日期:2022-06-08)