

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.09.026

铜蓝蛋白用于糖尿病视网膜病变诊断的临床价值*

肇莉莉, 喻磊[△], 王萍, 马为梅

陕西省西安市人民医院/西安市第四医院眼科, 陕西西安 710004

摘要:目的 分析铜蓝蛋白(CP)水平作为氧化应激标志物诊断糖尿病视网膜病变(DR)的临床价值。方法 纳入 2016 年 1 月至 2020 年 12 月该院收治的 196 例 2 型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象,根据眼科检查结果,分为单纯 T2DM 患者(DM 组)以及 DR 患者(DR 组),另纳入同期 70 例无糖尿病患者作为对照组。根据眼底镜检和血管造影及国际临床 DR 严重程度分级将 DR 患者分为轻度及中度非增生性 DR(NPDR)86 例、重度 NPDR 及增生性 DR(PDR)32 例。房水及血清 CP 测定分别采用 Somani 法和 Ambade 法。房水超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行测定。采用 Spearman 相关分析 DR 患者血清 CP、房水 CP 水平与房水氧化应激指标的相关性。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CP 水平对 DR 的诊断价值。结果 DR 组血清 CP 水平显著高于对照组和 DM 组($P < 0.001$)。Spearman 相关性分析结果显示,DR 患者的血清 CP 水平与房水 CP 及 MDA 水平均呈正相关($r = 0.620, P < 0.001; r = 0.198, P = 0.001$),与房水 SOD 水平呈负相关性($r = -0.196, P = 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CP 水平为 T2DM 患者发生 DR 或者 DR 患者进展至重度 NPDR/PDR 的独立预测因子($P < 0.05$)。ROC 曲线结果显示,血清 CP 水平用于 DR 诊断、DR 进展、DR 早期诊断的曲线下面积分别为 0.833(95%CI:0.776~0.889)、0.890(95%CI:0.827~0.953)、0.777(95%CI:0.705~0.848)。结论 血清 CP 水平在 DR 患者中呈异常高表达,且随着 DR 病变严重程度的增加而升高。检测血清 CP 水平有助于 DR 的诊断或反映疾病进展程度。

关键词:铜蓝蛋白; 氧化应激; 糖尿病视网膜病变; 疾病进展; 诊断

中图分类号:R774.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)09-1307-05

Clinical value of ceruloplasmin in the diagnosis of diabetic retinopathy*

ZHAO Lili, YU Lei[△], WANG Ping, MA Weimei

Department of Ophthalmology, Xi'an People's Hospital/Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi 710004, China

Abstract: Objective To analyze the clinical value of ceruloplasmin (CP) level as a marker of oxidative stress in the diagnosis of diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 196 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the hospital from January 2016 to December 2020 were enrolled as study subjects, which were categorized into patients with T2DM alone (DM group) and patients with DR (DR group) based on ophthalmologic examination, and 70 patients without diabetes mellitus during the same time period were included as control group. DR patients were divided into mild and moderate non-proliferative DR (NPDR) with 86 cases, severe NPDR and proliferative DR (PDR) with 32 cases according to dilated fundus photography examination, angiography and International Clinical DR Disease Severity Scale of DR. Aqueous fluid and serum CP were measured by Somani and Ambade methods, respectively. Superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) in aqueous humor were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum and aqueous humor CP levels and aqueous humor oxidative stress indicators in DR patients. The diagnostic value of serum CP level for DR was analyzed by plotting the receiver operating characteristic (ROC) curve of the subjects. **Results** The serum CP level in the DR group was significantly higher than that in the control group and the DM group ($P < 0.001$). Spearman's correlation analysis showed that serum CP level in DR patients was positively correlated with aqueous humor CP and MDA levels ($r = 0.620, P < 0.001; r = 0.198, P = 0.001$), and negatively correlated with aqueous humor SOD levels ($r = -0.196, P = 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum CP level was an independent predictor for the occurrence of DR in T2DM patients or the progression to severe NPDR/PDR in DR patients ($P < 0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve of

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2021SF232)。

作者简介:肇莉莉,女,副主任医师,主要从事眼科临床方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yulei402@126.com。

serum CP level for DR diagnosis, DR progression, and early diagnosis of DR were 0.833 (95%CI: 0.776—0.889), 0.890 (95%CI: 0.827—0.953) and 0.777 (95%CI: 0.705—0.848), respectively. **Conclusion** The level of serum CP is abnormally high in DR patients, and increases with the increase of the severity of DR disease. The detection of serum CP level is helpful to the diagnosis of DR or to reflect the degree of disease progression.

Key words: ceruloplasmin; oxidative stress; diabetic retinopathy; disease progression; diagnosis

氧化损伤是糖尿病视网膜病变(DR)病因学中的一个关键因素^[1]。高糖状态通过各种机制产生的活性氧(ROS)往往会破坏重要的生物分子,如DNA、蛋白质和脂膜,从而破坏细胞的正常生理状态^[2]。值得注意的是,视网膜极易受到氧化应激的损害。增生性DR(PDR)和/或糖尿病性黄斑水肿的发展可导致DR患者的视力损害,目前已经开发出多种方法以量化氧化应激状态。在其他疾病中,铜蓝蛋白(CP)被认为是氧化应激的标志物之一,一方面可促进铁与转铁蛋白结合;另一方面可抑制超氧化物诱导的脂质过氧化机制^[3]。而糖尿病患者CP水平升高可能是对循环中未结合的 Fe^{2+} 增加的一种保护性反应,这将成为自由基进一步诱导脂质过氧化的催化剂^[4-5]。因此,本研究旨在分析CP水平与DR进展的关系,其可能作为诊断糖尿病或DR的标志物,从而有助于改善其管理和患者预后。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对2016年1月至2020年12月在陕西省西安市人民医院眼科治疗的196例2型糖尿病(T2DM)患者进行了一项前瞻性、观察性、基于医院病例的对照研究,其中男57例、女139例,年龄40~89岁、平均(71.21±9.80)岁。另外按3:1比例选择年龄和性别匹配的70例无糖尿病患者作为对照组,其中男17例、女53例,年龄41~87岁、平均(69.57±9.35)岁。纳入标准:T2DM患者符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》^[6]和/或《糖尿病视网膜病变防治专家共识》^[7]中T2DM的诊断标准;具有完整的病史记录。排除标准:存在可能影响血清CP水平的情况,如肾病、妊娠、口服避孕药、铜中毒、缺锌、类风湿性关节炎或任何急性或慢性炎症性疾病等;合并糖尿病肾病患者、其他系统性急性或慢性炎症性疾病患者;除DR之外的视网膜病变;近3个月内接受糖皮质激素类药物或玻璃体腔注射抗内皮生长因子药物治疗。所有研究对象均知晓本研究,并签署书面知情同意书。本研究经陕西省西安市人民医院医学伦理委员会批准。本研究方案均按照相关指南和规定进行操作。

1.2 眼科检查 所有T2DM患者均接受了完整的眼科检查,包括裸眼视力(UCVA)、最佳矫正视力(BCVA)测量(经LogMAR转换后进行统计)、对角膜、前房、晶状体和前玻璃体采用裂隙灯生物显微镜检查。扩张眼底检查采用直接检眼镜、90 D透镜裂隙灯生物显微镜和间接检眼镜(如需要)。眼压(IOP)测量采用Goldman压平眼压计。所有DR患者均进行光学相

干断层扫描(OCT)和荧光素眼底血管造影(FFA)。根据眼科检查结果,将T2DM患者分为单纯T2DM患者(DM组)和DR患者(DR组)。根据眼底镜检和血管造影及国际临床DR严重程度分级标准^[8]进行视网膜病变严重程度分级,将DR患者分为轻度及中度非增生性DR(NPDR)86例和重度NPDR及PDR32例,DR严重程度分级包括:(1)无视网膜病变(无异常);(2)NPDR。轻度NPDR(仅有微血管瘤)、中度NPDR(有微血管瘤,但严重程度较低)、重度NPDR(视网膜内4个象限各有20个以上出血、2个以上象限有明确的静脉串珠、1个以上象限出现严重微血管异常,出现以上任意一条即可判定);(3)PDR。新生血管、玻璃体/视网膜前出血,出现以上任意一条或多条即可判定。

1.3 血清及房水标本检测 入组时收集所有参与者的血液标本,抽取静脉血,将标本置于冰上并在1h内离心(3 500×g,4℃条件下离心15 min),将上清液储存在-20℃环境中直至分析。所有DR患者房水标本采用角膜缘内1 mm前房穿刺,采集未稀释的房水标本0.15~0.20 mL,特别注意避免血液污染,标本立即冷却并储存在-70℃环境中。(1)房水及血清CP测定分别采用Somani法和Ambade法。0.5 mmol/L色原溶液(Reagent-1)制备:将159.65 mg诺氟沙星溶解于含0.2% Triton X-100的乙酸盐缓冲液(0.45 mol/L, pH值为5.4)中。2.04 mmol/L底物溶液(Reagent-2)制备:320.00 mg二硫苏糖醇(DTT)和800.00 mg硫酸亚铁铵依次溶解在1 000.00 mL蒸馏水中。Reagent-1和Reagent-2在4℃和室温下均能稳定6个月以上。6.0 mmol/L标准品制备:将2.896 g十二水合硫酸铁(Ⅲ)铵溶于1 000 mL(0.2 mmol/L)乙酸中。50 μL标本加入1 000 μL Reagent-1中混匀。间隔1 min后,加入150 μL Reagent-2。将混合液加入Shimadzu CL-750分光光度计,测定波长377 nm。空白校正:用蒸馏水代替房水及血清标本进行空白校正。(2)房水超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行测定。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据处理。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis秩和检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用

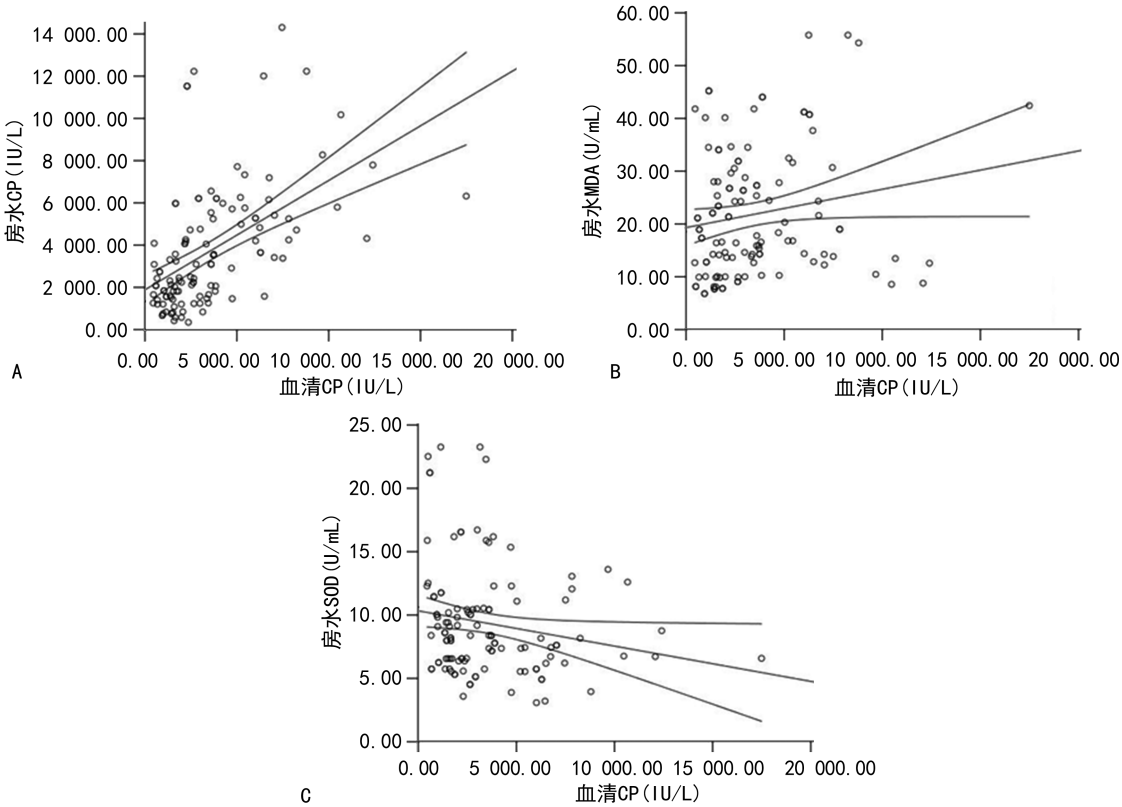
Spearman 相关分析 DR 患者血清、房水 CP 水平与房水氧化应激指标的相关性。采用多因素 Logistics 回归模型分析 T2DM 发生 DR 的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CP 对 DR 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组受试者临床资料比较 经眼科检查,有 78 例患者纳入 DM 组,118 例患者纳入 DR 组。3 组受试者的年龄、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、合并高血压患者例数、UCVA、LogMAR、眼轴长度、糖化血

红蛋白、高密度脂蛋白胆固醇、尿素氮、肌酐、血清 CP 水平及他汀类药物使用史患者比例比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),且 DR 组血清 CP 水平显著高于对照组和 DM 组($P<0.001$)。见表 1。

2.2 DR 患者血清 CP 与房水 CP 水平、MDA、SOD 水平的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,DR 患者血清 CP 水平与房水 CP 及 MDA 水平均呈正相关($r=0.620, P<0.001; r=0.198, P=0.001$),与房水 SOD 水平呈负相关($r=-0.196, P=0.001$)。见图 1。



注:A 为血清 CP 水平与房水 CP 水平的相关性;B 为血清 CP 水平与房水 MDA 水平的相关性;C 为血清 CP 水平与房水 SOD 水平的相关性。

图 1 DR 患者血清 CP 水平与房水 CP、MDA、SOD 水平的相关性

表 1 3 组受试者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

指标	对照组($n=70$)	DM 组($n=78$)	DR 组($n=118$)	$F/\chi^2/t/H$	P
年龄(岁)	69.57±9.35	69.10±11.49	72.61±8.26	3.904	0.021
男性	17(24.29)	22(28.21)	35(29.66)	0.640	0.726
BMI(kg/m ²)	22.77±2.59	24.18±3.58	23.37±3.17	3.741	0.025
糖尿病病程(年)	—	12.40±7.36	17.73±10.50	-3.894	<0.001
合并高血压	31(44.29)	49(62.82)	97(82.20)	29.062	<0.001
发病眼				—	—
左眼	—	—	40(33.90)		
右眼	—	—	78(66.10)		
UCVA	0.50(0.30,0.60)	0.30(0.10,0.50)	0.40(0.30,0.60)	13.406	<0.001
BCVA	0.90(0.80,1.00)	0.90(0.60,1.00)	0.90(0.70,1.00)	1.566	0.211
LogMAR	0.05(0.00,0.10)	0.05(0.00,0.22)	0.05(0.00,0.15)	3.905	0.048
IOP(mmHg)	15.24±2.61	14.42±3.17	14.86±2.27	-1.779	0.171
眼轴长度(mm)	24.08±1.33	24.44±1.21	23.64±1.12	10.620	<0.001
前房深度(mm)	3.06±0.24	3.14±0.30	3.03±0.41	2.486	0.085
他汀类药物使用史	23(32.86)	41(52.56)	73(61.86)	14.852	0.001
糖化血红蛋白(%)	5.65±0.59	7.76±1.78	7.65±1.26	62.600	<0.001

续表 1 3 组受试者临床资料比较 $[\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})]$

指标	对照组($n=70$)	DM 组($n=78$)	DR 组($n=118$)	$F/\chi^2/t/H$	P
清蛋白(g/dL)	4.14±0.26	4.12±0.31	4.18±0.38	−0.829	0.438
高密度脂蛋白胆固醇(mg/dL)	52.09±13.27	46.06±15.04	42.98±11.72	10.520	<0.001
低密度脂蛋白胆固醇(mg/dL)	108.89±37.04	111.58±32.51	108.25±28.06	0.267	0.766
甘油三酯(mg/dL)	141.34±61.79	151.78±117.72	152.96±101.74	−0.335	0.716
C-反应蛋白(mg/L)	1.46(0.50,3.34)	1.41(0.65,4.40)	2.05(0.55,5.08)	0.110	0.740
尿素氮(mg/dL)	18.04±4.39	19.65±8.35	22.99±13.34	−5.735	0.004
肌酐(mg/dL)	0.77(0.57,0.96)	0.85(0.68,1.02)	1.09(0.91,1.49)	5.119	0.024
天冬氨酸氨基转移酶(U/L)	21.00(17.00,25.00)	20.50(16.00,26.00)	21.00(17.00,26.00)	0.171	0.679
谷丙氨酸氨基转移酶(U/L)	18.50(16.00,27.00)	19.00(14.00,26.00)	22.00(14.00,27.00)	0.755	0.385
血清 CP(IU/L)	802.95±399.85 ^a	1 196.45±800.84 ^a	3 563.80±2 909.70	54.280	<0.001
房水 CP(IU/L)	—	—	3 756.70±2 864.87	—	—

注：—表示无数据；与 DR 组相比，^a $P<0.05$ 。

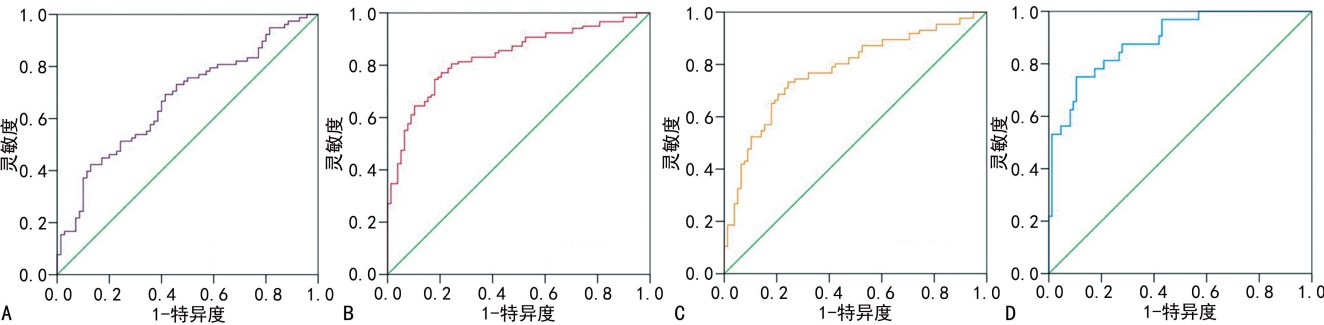
2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 发生 DR 的影响因素 将 T2DM 患者是否发生 DR(T2DM=0, DR=1) 或 DR 患者是否进展为重度 NPDR/PDR(轻中度 NPDR=0, 重度 NPDR/PDR=1) 作为因变量进行赋值, 经多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 血清 CP 水平为 T2DM 患者发生 DR 或者 DR 患者进展至重度 NPDR/PDR 的独立预测因子($P<0.05$)。见表 2、表 3。

表 2 多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 发生 DR 的临床因素					
指标	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
年龄	0.026	0.021	1.549	1.026(0.985~1.059)	0.213
DM 病程	0.011	0.025	0.178	1.011(0.962~1.062)	0.673
眼轴长度	−0.205	0.168	1.492	0.814(0.586~1.132)	0.222
肌酐	2.877	0.736	15.267	17.757(4.194~75.177)	<0.001
血清 CP	0.001	0.000	25.278	1.001(1.001~1.002)	<0.001

2.4 血清 CP 水平对 DR 的诊断效能分析 ROC 曲线结果显示, 血清 CP 诊断 T2DM 患者的曲线下面积

(AUC) 为 0.672(95%CI: 0.586~0.758), 灵敏度和特异度分别为 42.3%、87.1%, 见图 2A。血清 CP 水平诊断 T2DM 患者发生 DR 的 AUC 为 0.833(95%CI: 0.776~0.889), 灵敏度和特异度分别为 74.6%、82.1%, 见图 2B; 血清 CP 诊断 NPDR 早期的 AUC 为 0.777(95%CI: 0.705~0.848), 灵敏度及特异度分别为 73.3%、75.6%, 见图 2C; 血清 CP 诊断重度 NPDR 的 AUC 为 0.890(95%CI: 0.827~0.953), 灵敏度和特异度分别为 75.0%、89.5%, 见图 2D。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 T2DM 进展为重度 NPDR/PDR 的临床因素					
指标	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
DM 病程	0.031	0.030	1.092	1.032(0.973~1.094)	0.296
logMAR	3.215	1.505	4.562	24.901(1.303~475.799)	0.033
ACD	−0.085	0.899	0.009	0.919(0.158~5.346)	0.925
肌酐	0.071	0.219	2.106	1.069(0.706~1.530)	0.744
血清 CP	0.001	0.000	17.893	1.001(1.001~1.001)	<0.001



注：A 为糖尿病患者的 AUC；B 为 DR 患者的 AUC；C 为轻中度 NPDR 患者的 AUC；D 为重度 NPDR 患者的 AUC。

图 2 血清 CP 水平诊断 DR 的 ROC 曲线

3 讨论

DR 的发病机制复杂, 主要病理变化包括异常血管增殖引起的眼内环境变化, 导致视网膜组织缺氧缺血性损伤^[1]。本研究中对对照组、DM 组及 DR 组患者的血清 CP 水平依次升高, 提示 CP 可能与 DR 疾病发生、发展相关。

糖尿病是一种氧化应激增加的状态, 而氧化应激

也是 DR 发病的关键环节。高血糖引起的局部缺血和某些血管活性化学物质(包括血管内皮生长因子)释放, 这些化学物质会激发玻璃体腔后壁上的视网膜表面形成新生血管。但这些新生血管非常脆弱且极易破裂, 当玻璃体开始收缩时, 会导致视网膜剥离和视力下降。同时缺血状态下产生的 ROS 通过各种机制破坏 DNA、蛋白质和脂质膜等重要生物分子, 破坏

细胞的正常生理功能,视网膜非常容易受到氧化应激的损害^[9-11]。临床认为研究氧化应激标志物在血清、玻璃体、房水等中的动态变化和相关关系,对 DR 疾病控制、监测其进展有重要意义^[12-14]。本研究结果显示房水 CP、SOD 及 MDA 与血清 CP 水平均存在相关性($P<0.05$),SOD 是主要的抗氧化酶,SOD 催化超氧自由基歧化,生成分子氧或过氧化氢^[10]。MDA 则为研究最多的脂质氧化最终产物^[13]。该结果提示血清 CP 水平可反映眼内氧化应激标志物的变化。

CP 是一种含铜的 α_2 球蛋白,其主要在肝脏中合成,然后分泌进入循环,到达其他组织和器官。CP 作为一种铁氧化物酶,可以促进 $\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^{1+}$ 向 $\text{Fe}^{3+}/\text{Cu}^{2+}$ 的转化,其参与人体内许多重要的生理活动,在维持机体铜与铁等微量元素的平衡方面起着重要的作用。此外,CP 也被认为是一种非特异性急性时相蛋白,在发生感染、炎症、糖尿病和创伤时表达增加^[15-16]。CP 已被发现在心血管疾病中存在差异表达,如顾伟等^[17]发现血清 CP 水平可能参与高血压并射血分数保留的心力衰竭的发生、发展,并分析其原因可能与 CP 通过铜转运过程而发挥血管新生及抗氧化等作用有关。同时,有研究发现 CP 水平升高与糖尿病肾病的进展呈正相关,其在氧化应激增加的情况下发挥促氧化剂的作用,虽然 CP 由于其铁氧化物酶活性而具有抗氧化特性,但 ROS 生成的增加破坏了 CP 与铜的结合,进而诱导 ROS 的形成和 LDL 氧化^[18]。同样,在本研究中随着 DR 的进展,血清 CP 水平逐渐升高,与 SATYANARAYANA 等^[8]的研究结论相符。此外,本研究还发现,血清 CP 水平诊断 T2DM 患者是否发生 DR 以及诊断轻度及中度 NPDR 与重度 NPDR 及 PDR 均有良好效能。

综上所述,血清 CP 水平在 DR 患者中呈异常高表达,且随着 DR 病变严重程度的增加而升高,表明 CP 作为促氧化剂,可参与调节机体的氧化应激反应,从而影响 DR 的发生/发展。此外血清 CP 高水平是 T2DM 患者发生 DR 或 DR 进展的独立预测因子,检测血清 CP 水平有助于 DR 的诊断或反映疾病进展程度。

参考文献

[1] SHABAN M, OGUR Z, MAHMOUD A, et al. A convolutional neural network for the screening and staging of diabetic retinopathy[J]. PLoS One, 2020, 15(6): e0233514.

[2] 吴清静, 吴佩佩, 鲁晓, 等. 海南黎族 2 型糖尿病患者 VEGF 基因多态性与糖尿病视网膜病变关系[J]. 国际眼科杂志, 2022, 22(2): 322-326.

[3] 王震奎, 陈杰彬, 吕佩佳, 等. 慢性肾脏病患者铜蓝蛋白与微炎症状态的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(增刊 1): 1-3.

[4] ARENAS A P, LIMIA-PÉREZ L, ALCALÁ-DÍAZ J F, et

al. Ceruloplasmin and coronary heart disease: a systematic review[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 3219.

[5] ADKI K M, KULKARNI Y A. Potential biomarkers in diabetic retinopathy[J]. Curr Diabetes Rev, 2020; 971-983.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498.

[7] 中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病视网膜病变防治专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 241-247.

[8] SATYANARAYANA G, KEISHAM N, BATRA H S, et al. Evaluation of serum ceruloplasmin levels as a biomarker for oxidative stress in patients with diabetic retinopathy[J]. Cureus, 2021, 13(2): e13070.

[9] WU M Y, YIANG G T, LAI T T, et al. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 3420187.

[10] BOKHARY K, ALJASER F, ABUDAWOOD M, et al. Role of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes[J]. Ophthalmic Res, 2021, 64(4): 613-621.

[11] 张梦圆, 魏婷婷, 谢田华, 等. Rac1 介导的氧化应激在糖尿病视网膜病变中的作用[J]. 眼科新进展, 2020, 40(12): 1185-1187.

[12] BRZOVIC-ŠARIČ V, LANDEKA I, ŠARIČ B, et al. Levels of selected oxidative stress markers in the vitreous and serum of diabetic retinopathy patients[J]. Mol Vis, 2015, 21: 649-664.

[13] LÓPEZ-CONTRERAS A K, MARTÍNEZ-RUIZ M G, OLVERA-MONTAÑO C, et al. Importance of the use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy[J]. ANTIOXIDANTS, 2020, 9(9): 891.

[14] 陶琳, 赵晓莲, 齐淑芳. 血清 TXNIP 在 2 型糖尿病视网膜病变患者中的表达及其与氧化应激的关系[J]. 天津医药, 2022, 50(2): 186-190.

[15] CHEN F, HAN B, MENG Y, et al. Ceruloplasmin correlates with immune infiltration and serves as a prognostic biomarker in breast cancer[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(16): 20438-20467.

[16] 王莎莎, 华芳, 焦永庚, 等. 吉林地区不同肝病患者血清铜蓝蛋白水平分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 2025-2029.

[17] 顾伟. 血清视黄醇结合蛋白、N 末端脑钠肽前体及铜蓝蛋白水平对高血压并射血分数保留的心力衰竭的诊断价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(2): 20-24.

[18] LEE M J, JUNG C H, KANG Y M, et al. Serum ceruloplasmin level as a predictor for the progression of diabetic nephropathy in Korean men with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab J, 2015, 39(3): 230-239.