

蛋白质组学在急性冠脉综合征中的应用进展*

曹浩然¹ 万智^{1Δ}

[摘要] 急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是最危险的冠心病类型之一,有着较高的发病率和死亡率。传统的生物标志物在 ACS 的诊断、治疗、预后等方面发挥了重要的作用。但随着对 ACS 复杂的病理生理学机制认识的深入,越来越多的新生物学标志物逐渐被发掘。近年来,随着蛋白质组学技术的发展,为 ACS 多标志物研究和新标志物的探索提供了便利。本文将对蛋白质组学相关技术及其在 ACS 发生风险中的应用、诊断、药物治疗、预后风险评估等方面作一综述。

[关键词] 急性冠脉综合征;蛋白质组学;生物标志物

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.05.010

[中图分类号] R543.3 **[文献标志码]** A

Application progress of proteomics in acute coronary syndrome

CAO Haoran WAN Zhi

(Department of Emergency, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: WAN Zhi, E-mail: 303680215@qq.com

Abstract Acute coronary syndrome(ACS) is one of the most dangerous types of coronary heart disease, with high morbidity and mortality. Traditional biomarkers play an important role in the diagnosis, treatment and prognosis of ACS. However, with the in-depth understanding of the complex pathophysiological mechanism of ACS, more and more new biomarkers have been gradually discovered. In recent years, the development of proteomics technology has facilitated the research of multi-markers and the exploration of new markers in ACS. This article will review proteomics-related techniques and their applications in the prediction, diagnosis, drug treatment, and prognostic risk assessment of ACS.

Key words acute coronary syndrome; proteomics; biomarkers

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是最危险的冠心病类型之一,包括不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation myocardial infarction, NSTEMI)和 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)^[1]。在美国,≥20 岁成人的心肌梗死、心绞痛的总患病率分别达到了 3.1%和 4.1%^[2],全世界每年有 100 多万患者因 ACS 死亡^[3]。早期准确的发病预测有助于尽早干预,降低发病率;快速精准的诊断有助于提高治疗效率,改善预后;准确的治疗和预后评估有助于指导临床医生采取恰当的临床决策和治疗措施。

以往研究发现吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等是导致 ACS 的高危因素,但是约有 20%的 ACS 患者没有传统的危险因素^[4-5]。因此,依靠传统危

险因素预测 ACS 的发生并不准确。目前对 ACS 的早期诊断主要基于患者症状、心电图(electrocardiogram, ECG)、生物标志物等^[1-6]。然而,ECG 诊断急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)灵敏度仅为 50%^[7]。心肌肌钙蛋白在 AMI 的诊断中有着较好的诊断效能以及特异度高、灵敏度好的特点^[8],但依赖肌钙蛋白的诊断受到肌钙蛋白特异度以及患者发病到就诊间隔时长的限制。因此,需要探索新的生物标志物为 ACS 发病预测、早期诊断等方面提供有利信息。尽管 ACS 生物标志物和相关基因研究正在进行^[9-10],但基因无法预测选择性剪接和翻译后修饰的潜在影响^[11],而蛋白质表达可揭示其直接功能和与疾病的关系^[12-13],本文就蛋白质组学在 ACS 发病早期预测、准确诊断、指导治疗和预后风险评估中的应用予以综述。

1 蛋白质组学的研究内容及相关技术方法

蛋白质组学是对细胞、组织或个体中表达的一整套蛋白质的研究^[14-15],是揭示病理生理学和早期检测疾病的重要方法。蛋白质组学利用单一或多种技术全面描述蛋白质的结构和功能信息,常用技

*基金项目:四川省科技计划项目(No:2021YFQ0062)

¹四川大学华西医院急诊科(成都,610041)

^Δ审校者

通信作者:万智, E-mail: 303680215@qq.com

术包括:双向凝胶电泳(2-DE)^[16]、质谱法(mass spectrometry,MS)^[17]、色谱法(chromatography)^[18]、同位素标记相对和绝对定量(isobaric tags for relative and absolute quantitation,iTRAQ)^[19]。

1.1 2-DE

2-DE是经典的蛋白质组学分离技术,原理是根据蛋白质不同等电点和分子质量把复杂蛋白质混合物中的蛋白质在二维平面上分开^[20]。该技术主要用于分离从细胞或组织中提取的蛋白质,建立2-DE图谱,从而进行蛋白质转录及转录后修饰研究,蛋白质组的比较,细胞分化凋亡及致病机制等研究。

1.2 MS

MS是蛋白质组学应用最广泛的分析技术,其原理是通过测量质荷比(m/z),确定蛋白质的分子量。根据目标蛋白质选择不同的质量分析仪,不同类型的质量分析仪可单独使用或组合使用(即串联质谱,MS/MS)^[21]。质谱技术通过计算/生物信息学工具解码蛋白质的完整氨基酸序列,同时能够解码许多翻译后修饰的蛋白质。

1.3 色谱法

色谱法是一种蛋白质或多肽分离技术,其原理是基于复杂多肽混合物与固定相和流动相介质相互作用从而分离蛋白质或多肽^[22],包括气相色谱法(gas chromatography,GC)和液相色谱法(liquid chromatography,LC)。具有低质量成分的混合物可在质谱(MS)中直接离子化和检测,而中、高质量的复杂混合物通常使用色谱/质谱(GC/MS或LC/MS)联合的方法进行检测^[23-24]。

1.4 iTRAQ技术

iTRAQ技术是一种基于串联质谱的蛋白质定量多重标记技术。该技术使用4个或6个放射性核素编码标记,包括标记蛋白质的N-末端和侧链氨基,通过串联质谱法进行分析可同时比较4个或8个不同检测样品中蛋白质相对或绝对的表达水平,从而减少研究多个样本蛋白质组的时间和精力^[25]。

2 蛋白质组学在预测ACS发生风险中的应用

吸烟、糖尿病、高血压、高脂血症等传统危险因素用于预测ACS发生缺乏特异性^[26]。ACS发病与动脉粥样硬化斑块形成和破裂有关^[6],在斑块形成和破裂前,差异表达的蛋白质具有潜在的疾病预测价值,通过蛋白组学技术有望达到提前预测ACS发生的作用^[27]。

Htun等^[28]分析了来自澳大利亚、欧洲和北美的4项前瞻性研究中252例患者的蛋白质组学数据,随访期间126例5年内发生ACS。将84例患者和84例对照组的尿液进行蛋白质组学分析,发现75种ACS相关尿肽。研究者将这些尿肽相结

合建立急性冠状动脉综合征预测因子75(ACSP75)的预后生物标志物,与Framingham危险评分具有类似的区分能力。该研究认为尿肽生物标志物具有预测ACS发生的能力,但需要得到大规模临床试验证实。Yin等^[29]研究中采集135例心肌梗死(MI)患者和135例对照组血液,利用质谱技术对861种血浆蛋白进行研究。结果发现共有7种蛋白质[亲环蛋白A,一种抗原样分化簇5(CD5)、细胞表面糖蛋白黏蛋白细胞表面相关蛋白18(MUC-18)、胶原链-1、唾液 α -淀粉酶1、C反应蛋白和多聚体蛋白-2]与MI发生独立相关,还发现4种蛋白联合(α -1-酸性糖蛋白1、对氧磷酶1、四连接素和CD5)较单一指标更能预测动脉粥样硬化心血管疾病(ASCVD)的发生风险。作者认为该研究结果有助于发现MI和ASCVD的高风险人群,并更好地理解其发展机制,但该结论仍需外部验证。Ni等^[30]将320例接受冠状动脉造影(CAG)的患者根据冠状动脉狭窄的严重程度和临床表现分为非ACS组(对照组, $n=74$)、UA组($n=197$)和AMI组($n=49$)。冠状动脉狭窄的严重程度用Gensini评分表示,血清补体C1q水平用免疫透射浊度在3组之间进行比较。最终发现ACS患者,尤其是AMI患者血清补体C1q水平较低。该研究表明补体C1q水平进一步降低可能是冠状动脉粥样硬化斑块不稳定或破裂的一个促成因素,结合其他临床指标,有助于预测AMI发生风险和冠状动脉狭窄程度。

3 蛋白质组学在发现ACS诊断标志物中的应用

目前,肌钙蛋白仍然是诊断AMI的可靠生物标志物^[6],但发病4h后,在血液中的水平才显著升高^[13],并且肌钙蛋白在其他存在心肌损伤的疾病中也会升高^[31],因此,需要寻找具备更高灵敏度、特异度的诊断标志物。基于质谱的蛋白质组学分析构可以从细胞、组织和生物流体中并行鉴定蛋白质。当前的应用涵盖并促进了对蛋白质表达、结构和功能变化的评估,使发现更多新的生物标志物成为可能^[15]。

Shin等^[32]采用质谱技术研究了20例ACS患者和20例健康对照者血清样本,结果发现2组间有42种蛋白质表达存在显著差异,其中ACS患者中血红素结合蛋白(HPX)、富含亮氨酸的 α -2糖蛋白(LRG)和卵黄连蛋白(VN)的表达水平上调,而纤维连接蛋白(FN)的表达下调。作者选择另外50例ACS患者和50例健康对照者进行验证,当将联合这四种蛋白作为ACS,包括UA的诊断生物标志物时,具有较高的诊断准确性($AUC=0.978$)^[32]。一项来自马来西亚的研究,以年轻AMI患者(18~45岁)为研究对象,使用双向凝胶电泳分离10例AMI患者和10例对照者的混合血

浆样品中的蛋白质,通过基质辅助激光解吸/电离飞行时间质谱鉴定 AMI 患者中有不同表达的蛋白质斑点。研究者发现 AMI 患者血浆中结合珠蛋白(Hp)、载脂蛋白 AI(Apo AI)和载脂蛋白 AIV(Apo AIV)表达上调。验证阶段(40 例 AMI 患者和 80 例对照组)进一步发现血浆中结合珠蛋白水平与 AMI 独立相关,提示结合珠蛋白可能是诊断年轻 AMI 患者的潜在生物标志物^[33]。Xie 等^[10]采用无标记蛋白质组学方法对 6 例 AMI 患者和 6 例健康对照者的血浆外泌体蛋白进行鉴定,发现在 AMI 患者有 72 种蛋白差异表达,随后采用生物信息学分析和酶联免疫吸附试验进行外部验证,最终发现 AMI 患者纤溶酶原(PLG)、补体成分 8(C8)、凝血酶(F2)显著高于健康对照组,显示 PLG、C8B 和 F2 对 AMI 诊断有潜在价值。PLG 可以促进吞噬细胞的吞噬作用参与动脉粥样斑块形成^[34],也可通过降解基质蛋白促进斑块破裂^[35];C8 是膜攻击复合物的一种成分,可能是 AMI 炎症和组织损伤的标志物^[36];F2 是一种促凝血和促炎症的丝氨酸蛋白酶,通过增强细胞黏附分子的表达来促进动脉粥样硬化的进展^[37]。Zou 等^[38]利用 iTRAQ 和二维液相色谱-串联质谱技术(2D LC-MS/MS)在 22 例 AMI 患者首次症状出现后 12 h 内和经皮冠状动脉介入治疗后第 7 天对尿液蛋白质组进行分析,将获得的蛋白质组与另外 22 例正常健康对照组进行比较。本研究发现 2 组间 12 种蛋白表达存在差异,其中 5 种蛋白(抗凝血酶 III、补体 C3、 α -1-酸性糖蛋白 1、血清转铁蛋白和组织蛋白酶 Z)与 AMI 首次发作相关,用于 AMI 诊断,敏感度为 94%,特异度为 3%。从以上研究发现,目前蛋白质组学发现 ACS 新型诊断标记物具有一定的临床指导价值,但需要较大样本量验证,同时在诊断的即时性方面需要开展进一步的研究。

4 蛋白质组学在 ACS 药物治疗研究中的应用

抗血小板药物是 ACS 治疗的主要药物^[39]。但部分患者中抗血小板药物没有达到预期效应,存在药物抵抗情况。通过蛋白质组学测定血小板功能可能有助于识别药物抵抗的患者。

Mateos-Cáceres 等^[40]研究(PFA-100)比较了 ACS 患者的血小板蛋白质组谱,根据血小板功能将研究者分阿司匹林(ASA)耐药组($n=25$)和敏感组($n=26$)。该研究显示 2 组患者血小板蛋白表达的差异,包括参与能量代谢、细胞骨架、氧化应激和细胞存活途径的蛋白。ASA 耐药组血小板中两种凝胶原前体异构体、一种 F-作用盖蛋白异构体、谷胱甘肽-S-转移酶、蛋白二硫异构酶同工酶 1、HSP60 和 HSP71 蛋白的表达降低,而 3-磷酸甘油醛脱氢酶、氯离子胞内通道 1 型的蛋白的表达增加,而炎症相关蛋白表达无明显差异。López-

Farré 等^[41]分析了 19 例 ASA 敏感和 19 例 ASA 耐药患者的血浆蛋白质组研究,最终发现在 ASA 耐药患者中,1 种纤维蛋白原 γ 链同型和 3 种结合珠蛋白(DBP)同型的表达增加。进一步的研究表明,健康志愿者血液中外培养 DBP 降低了 ASA 对血栓素 A2 产生的影响,提示 DBP 可能是 ASA 耐药性新调节剂。

5 蛋白质组学在 ACS 预后风险评估中的应用

ACS 患者的预后差异很大,对 ACS 患者进行预后风险评估有助于帮助医生进行临床决策。目前针对 ACS 风险评估工具主要是结合病史、生命体征、实验室或冠脉造影结果的风险评分,如 GRACE 评分、TIMI 评分^[42-43]等。尽管这些评分已广泛应用于 ACS 的风险评估,但都包含了一些主观因素,并且针对长期预后评估(>1 年)的研究较少。多数生物标记物预测 ACS 不良事件的灵敏度和特异度不高。血浆蛋白质组分析可用于识别可能作为 ACS 潜在生物标志物的候选蛋白质,这些生物标志物可能反应不同的病理生理过程,并提供更准确的预后信息^[44]。

Skau 等^[45]对来自瓦斯曼兰心肌梗死研究的 847 例患者 92 个生物标志物进行分析,平均随访时间为 6.9 年,随访期间 207 例患者死亡。通过蛋白质组学技术分析,最终发现生长分化因子 15(GDF-15)和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体受体 2(TRAIL-R2)与长期全因死亡率密切相关。Dong 等^[46]采用表面增强激光解吸/电离蛋白芯片技术对 409 例 ACS 患者进行血清蛋白质组学分析。结果发现 m/z 4174.39 峰值与 3 年内发生主要心血管不良事件(心源性死亡、非致命性心肌梗死和罪犯血管血运重建)独立相关性,而肌酸激酶 MB(CK-MB)和肌钙蛋白 T 水平与 30 d 发生的主要心血管不良事件相关。 m/z 4174.39 峰值可能对应一种潜在的生物标志物,例如 CXC 趋化因子家族成员,是预测 ACS 患者长期预后的一个强有力的标志物。

6 总结与展望

随着生物技术的发展,蛋白质组学技术在阐明疾病发病机制和疾病检测中的作用正吸引着越来越多的关注。尽管目前蛋白质组学的研究还存在诸多挑战,如:第一,当前的蛋白质组学技术仍处于起步阶段,对于样本的制备过程目前还没有统一的实验条件。第二,虽然利用蛋白质组学技术已经发现了大量与 ACS 发生发展相关的蛋白质,但多数蛋白标记物都缺乏评价特异性,需要更有效的方法来识别最特异性的靶点。第三,受检验条件和技术设备的影响,目前蛋白质组学分析成本较高,限制了其用于人群普筛普查的可能性。但不可否认的是蛋白质组学仍在 ACS 相关研究中发挥着重要作

用,具有很大的价值和前景;蛋白质组学技术可以与其他多种组学技术相结合,通过多组学分析产生大规模的数据集,并对复杂事件引起的疾病的病理生理学提供有价值的信息,从而对疾病预防、诊断及治疗的发展做出重大贡献。因此,未来的研究将会是蛋白质组学、基因组学、代谢组学等多组学的综合,持续使用组学方法聚合多个组学数据集可能会对包括 ACS 在内的转化研究产生重大影响,并可能成为未来各种疾病研究的基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bhatt DL, Lopes RD, Harrington RA. Diagnosis and treatment of acute coronary syndromes: a review[J]. *JAMA*, 2022, 327(7): 662-675.
- [2] Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI, et al. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2022, 145(8): e153-e639.
- [3] Eisen A, Giugliano RP, Braunwald E. Updates on acute coronary syndrome: a review[J]. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(6): 718-730.
- [4] Hygriv Rao B, Rama Raju NS, Srinivasa Raju CS, et al. Metabolic risk factors in first acute coronary syndrome(MERIFACS) Study[J]. *Indian Heart J*, 2022, 74(4): 275-281.
- [5] Shiyovich A, Ovdatt T, Klempfner R, et al. Worse outcomes of ACS patients without versus with traditional cardiovascular risk factors[J]. *J Cardiol*, 2022, 79(4): 515-521.
- [6] Bergmark BA, Mathenge N, Merlini PA, et al. Acute coronary syndromes[J]. *Lancet*, 2022, 399(10332): 1347-1358.
- [7] Garvey JL, Zegre-Hemsey J, Gregg R, et al. Electrocardiographic diagnosis of ST segment elevation myocardial infarction: an evaluation of three automated interpretation algorithms[J]. *J Electrocardiol*, 2016, 49(5): 728-732.
- [8] 夏海云, 丁霞, 傅琳. 现场快速检测高敏肌钙蛋白在老年急性心肌梗死早期的临床诊断价值[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(1): 67-71.
- [9] 叶桂美, 肖勇强, 王茜. 血清 IL-34 和 GLP-1 及 vaspin 对老年急性心肌梗死患者心血管不良事件评估价值[J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(6): 442-447.
- [10] Xie Y, Zhang HZ, Huang TQ. Quantitative proteomics reveal three potential biomarkers for risk assessment of acute myocardial infarction [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 4939-4950.
- [11] Hristova VA, Chan DW. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2019, 16(2): 93-103.
- [12] Deng T, Liu YG, Gael A, et al. Study on proteomics-based aortic dissection molecular markers using iTRAQ combined with label free techniques[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 862732.
- [13] Shin M, Mun S, Park SH, et al. Serum biomarker discovery related to pathogenesis in acute coronary syndrome by proteomic approach[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(6): BSR20210344.
- [14] Kelly RT. Single-cell proteomics: progress and prospects[J]. *Mol Cell Proteom*, 2020, 19(11): 1739-1748.
- [15] Letunica N, van Den Helm S, McCafferty C, et al. Proteomics in thrombosis and hemostasis[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(7): 1076-1084.
- [16] Gao WM. Two-dimensional difference gel electrophoresis: a gel-based proteomic approach for protein analysis[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2102: 163-176.
- [17] Noor Z, Ahn SB, Baker MS, et al. Mass spectrometry-based protein identification in proteomics-a review [J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(2): 1620-1638.
- [18] Lenčo J, Jadeja S, Naplekov DK, et al. Reversed-phase liquid chromatography of peptides for bottom-up proteomics: a tutorial[J]. *J Proteome Res*, 2022, 21(12): 2846-2892.
- [19] Qi ZF, Yuan SH, Zhou XX, et al. Isobaric tags for relative and absolute quantitation-based quantitative serum proteomics analysis in ischemic stroke patients with hemorrhagic transformation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 710129.
- [20] Lee PY, Saraygord-Afshari N, Low TY. The evolution of two-dimensional gel electrophoresis-from proteomics to emerging alternative applications [J]. *J Chromatogr A*, 2020, 1615: 460763.
- [21] Rotello RJ, Veenstra TD. Mass spectrometry techniques: principles and practices for quantitative proteomics[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2021, 22(2): 121-133.
- [22] Lapcik P, Vesela B, Potesil D, et al. DiaPASEF proteotype analysis indicates changes in cell growth and metabolic switch induced by caspase-9 inhibition in chondrogenic cells[J]. *Proteomics*, 2023: e2200408.
- [23] Le X, Mu JH, Peng WY, et al. DNA methylation downregulated ZDHHC1 suppresses tumor growth by altering cellular metabolism and inducing oxidative/ER stress-mediated apoptosis and pyroptosis [J]. *Theranostics*, 2020, 10(21): 9495-9511.
- [24] Kang C, Huh S, Nam D, et al. Novel online three-dimensional separation expands the detectable functional landscape of cellular phosphoproteome [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(35): 12185-12195.
- [25] Li XP, Yao JH, Hu JY, et al. iTRAQ-based proteomics of testicular interstitial fluid during aging in mice[J]. *Theriogenology*, 2021, 175: 44-53.
- [26] Zelfani S, Boudiche S, Manai H, et al. Predictors of acute coronary syndrome in pre hospital patients with chest pain[J]. *Tunis Med*, 2020, 98(1): 55-59.
- [27] Maguire PB, Parsons ME, Szklanna PB, et al. Compar-

- ative platelet releasate proteomic profiling of acute coronary syndrome versus stable coronary artery disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:101.
- [28] Htun NM, Magliano DJ, Zhang ZY, et al. Prediction of acute coronary syndromes by urinary proteome analysis[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0172036.
- [29] Yin XY, Subramanian S, Hwang SJ, et al. Protein biomarkers of new-onset cardiovascular disease: prospective study from the systems approach to biomarker research in cardiovascular disease initiative[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4):939-945.
- [30] Ni XN, Yan SB, Zhang K, et al. Serum complement C1q level is associated with acute coronary syndrome[J]. *Mol Immunol*, 2020, 120:130-135.
- [31] Chaulin AM. False-positive causes in serum cardiac troponin levels[J]. *J Clin Med Res*, 2022, 14(2):80-87.
- [32] Shin M, Park SH, Mun S, et al. Biomarker discovery of acute coronary syndrome using proteomic approach[J]. *Molecules*, 2021, 26(4):1136.
- [33] Mohamed Bakrim N, Mohd Shah ANS, Talib NA, et al. Identification of haptoglobin as a potential biomarker in young adults with acute myocardial infarction by proteomic analysis[J]. *Malays J Med Sci*, 2020, 27(2):64-76.
- [34] Das R, Ganapathy S, Settle M, et al. Plasminogen promotes macrophage phagocytosis in mice[J]. *Blood*, 2014, 124(5):679-688.
- [35] Plow EF, Hoover-Plow J. The functions of plasminogen in cardiovascular disease[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2004, 14(5):180-186.
- [36] Bavia L, Lidani KCF, Andrade FA, et al. Complement activation in acute myocardial infarction: an early marker of inflammation and tissue injury? [J]. *Immunol Lett*, 2018, 200:18-25.
- [37] Jaberi N, Soleimani A, Pashirzad M, et al. Role of thrombin in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(4):4757-4765.
- [38] Zou LL, Wang XB, Guo ZG, et al. Differential urinary proteomics analysis of myocardial infarction using iTRAQ quantification [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(5):3972-3988.
- [39] Kamran H, Jneid H, Kayani WT, et al. Oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: a review [J]. *JAMA*, 2021, 325(15):1545-1555.
- [40] Mateos-Cáceres PJ, Macaya C, Azcona L, et al. Different expression of proteins in platelets from aspirin-resistant and aspirin-sensitive patients [J]. *Thromb Haemost*, 2010, 103(1):160-170.
- [41] López-Farré AJ, Mateos-Cáceres PJ, Sacristán D, et al. Relationship between vitamin D binding protein and aspirin resistance in coronary ischemic patients: a proteomic study [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(7):2481-2487.
- [42] Hung J, Roos A, Kadesjö E, et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(26):2552-2561.
- [43] Grinberg T, Bental T, Hammer Y, et al. Management and outcome across the spectrum of high-risk patients with myocardial infarction according to the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk-score for secondary prevention [J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(11):1535-1542.
- [44] Dregoes MI, Tigu AB, Bekkering S, et al. Relation between plasma proteomics analysis and major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:731325.
- [45] Skau E, Henriksen E, Wagner P, et al. GDF-15 and TRAIL-R2 are powerful predictors of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2017, 24(15):1576-1583.
- [46] Dong SY, Sun XN, Zeng Q, et al. Proteomic analysis of adverse outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 416:60-66.

(收稿日期:2022-12-16)

(上接第 271 页)

- [48] Piplani H, Marek-Iannucci S, Sin J, et al. Simvastatin induces autophagic flux to restore cerulein-impaired phagosome-lysosome fusion in acute pancreatitis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(11):165530.
- [49] Yuan XH, Wu J, Guo X, et al. Autophagy in acute pancreatitis: organelle interaction and microRNA regulation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:8811935.
- [50] Iwama H, Mehanna S, Imasaka M, et al. Cathepsin B and D deficiency in the mouse pancreas induces impaired autophagy and chronic pancreatitis [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):6596.
- [51] Feng DC, Park O, Radaeva S, et al. Interleukin-2 ameliorates cerulein-induced pancreatitis in mice by inhibiting the autophagic pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(2):249-257.
- [52] Choi S, Kim H. The remedial potential of lycopene in pancreatitis through regulation of autophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16):5775.
- [53] Pupyshev AB, Klyushnik TP, Akopyan AA, et al. Disaccharide trehalose in experimental therapies for neurodegenerative disorders: molecular targets and translational potential [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183:106373.

(收稿日期:2022-06-10)