

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.004

心血管疾病专题

冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平变化及其对主要不良心血管事件的预测价值

杨锐榕, 安荣, 李智, 郭娅娅, 茂建梅



基金项目: 陕西省科技计划项目(2021JQ-726)

作者单位: 716000 陕西延安, 延安大学附属医院心血管内科

通信作者: 茂建梅, E-mail: 1401136660@qq.com

【摘要】目的 探讨冠心病患者血清组织蛋白酶 B(cathepsin B)、CBL 原癌基因样 1(CBLL1)水平变化及其对主要不良心血管事件(MACE)的预测价值。**方法** 选取 2019 年 1 月—2023 年 7 月延安大学附属医院心血管内科收治的冠心病患者 196 例为研究对象,随访 12 个月,失访 3 例,根据是否发生 MACE 将冠心病患者分为 MACE 组 46 例和非 MACE 组 147 例。采用酶联免疫吸附试验检测血清 cathepsin B 水平,实时荧光聚合酶链反应检测血清 CBLL1 相对表达量;Pearson 分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析冠心病患者发生 MACE 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 MACE 的预测价值。**结果** MACE 组血清 cathepsin B、CBLL1 水平高于非 MACE 组($t/P=19.522/<0.001, 22.809/<0.001$);冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄率、Gensini 评分、肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型脑钠肽(BNP)均呈正相关(cathepsin B: $r/P=0.462/<0.001, 0.391/<0.001, 0.501/<0.001, 0.341/0.001, 0.329/0.003$;CBLL1: $r/P=0.377/<0.001, 0.320/0.008, 0.419/<0.001, 0.322/0.006, 0.306/0.013$);多因素 Logistic 回归分析显示,冠状动脉多支病变、cathepsin B 高、CBLL1 高是冠心病患者随访期间发生 MACE 的独立危险因素[OR(95%CI)=2.125(1.133~3.987)、1.997(1.121~3.562)、1.685(1.126~2.524)];血清 cathepsin B、CBLL1 水平及二者联合预测冠心病患者随访期间发生 MACE 的 AUC 分别为 0.764、0.790、0.887,二者联合预测的 AUC 大于单独预测($Z/P=2.591/<0.001, 2.170/0.005$)。**结论** 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平增高与随访期间发生 MACE 有关,二者联合可有效预测 MACE 风险。

【关键词】 冠心病;主要不良心血管事件;组织蛋白酶 B;CBL 原癌基因样 1;预测价值

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A

The changes of serum cathepsin B and CBLL1 levels in patients with coronary heart disease and their predictive value for major cardiovascular adverse events Yang Kairong, An Rong, Li Zhi, Guo Yaya, Mao Jianmei. Department of Cardiovascular Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Provincial Science and Technology Plan Project (2021JQ-726)

Corresponding author: Mao Jianmei, E-mail: 1401136660@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum cathepsin B (cathepsin B) and CBL proto-oncogene-like 1 (CBLL1) levels in patients with coronary heart disease and their predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 196 patients with coronary heart disease admitted to the Department of Cardiovascular Medicine, Yan'an University Affiliated Hospital from January 2019 to July 2023 were selected as the research objects. After 12 months of follow-up, 3 cases were lost to follow-up. According to the occurrence of MACE, the patients with coronary heart disease were divided into MACE group (46 cases) and non-MACE group (147 cases). The level of serum cathepsin B was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the relative expression of serum CBLL1 was detected by real-time fluorescent polymerase chain reaction; Pearson was used to analyze the correlation between serum cathepsin B and CBLL1 levels and the degree of coronary artery disease and myocardial injury; Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MACE in patients with coronary heart disease; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum cathepsin B and CBLL1 levels for MACE in patients with coronary heart disease. **Results** The levels of serum cathepsin B and CBLL1 in the MACE group were higher than those in the non-MACE group ($t/P=19.522/<0.001, 22.809/<0.001$); the levels of serum cathepsin B and CBLL1 in patients with coronary heart disease were

positively correlated with the number of coronary artery lesions, coronary stenosis rate, Gensini score, troponin I (cTnI) and B-type brain natriuretic peptide (BNP) (cathepsin B: $r/P=0.462/<0.001, 0.391/<0.001, 0.501/<0.001, 0.341/0.001, 0.329/0.003$; cBLL1: $r/P=0.377/<0.001, 0.320/0.008, 0.419/<0.001, 0.322/0.006, 0.306/0.013$); Multivariate Logistic regression analysis showed that coronary multivessel disease, high cathepsin B, and high CBLL1 were independent risk factors for MACE in patients with coronary heart disease during follow-up [OR (95% CI) = 2.125 (1.133–3.987), 1.997 (1.121–3.562), 1.685 (1.126–2.524)]; the AUC of serum cathepsin B, CBLL1 levels and their combined prediction of MACE during follow-up in patients with coronary heart disease were 0.764, 0.790 and 0.887, respectively. The AUC of the combined prediction was greater than that of the single prediction ($Z/P=2.591/<0.001, 2.170/0.005$). **Conclusion** The increase of serum cathepsin B and CBLL1 levels in patients with coronary heart disease is related to the occurrence of MACE during follow-up, and the combination of the two can effectively predict the risk of MACE.

【Key words】 Coronary heart disease ; Major cardiovascular adverse events ; Cathepsin B ; CBL proto-oncogene-like 1 ; Predictive value

随着冠状动脉旁路移植术和经皮冠状动脉介入治疗技术的进步,冠心病患者病死率已显著降低,但部分患者治疗后仍存在主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE)风险^[1-2]。组织蛋白酶 B (cathepsin B) 是溶酶体组织蛋白酶的成员,在压力超负荷期间 cathepsin B 可通过促进 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体激活介导心肌细胞焦亡^[3]。抑制 cathepsin B 可减少炎症浸润,保护心肌缺血/再灌注损伤^[4]。CBL 原癌基因样 1 (CBLL1) 是 N6-甲基腺苷 (m6A) 调节因子,参与 m6A 修饰,调节 RNA 的稳定性、剪接、翻译、核输出等,与生长发育以及疾病的发生密切相关^[5]。有研究认为, m6A 异常甲基化与心脏肥大、心力衰竭、血管钙化等心血管疾病有关^[6]。然而 cathepsin B、CBLL1 与冠心病的关系尚不清楚,基于此,本研究拟探讨两者在冠心病患者 MACE 中的应用价值,旨在为临床防范和治疗指导提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2023 年 7 月延安大学附属医院心血管内科收治的冠心病患者 196 例为研究对象,随访期间失访 3 例,根据是否发生 MACE 将冠心病患者分为 MACE 组 46 例和非 MACE 组 147 例。2 组性别、年龄、体质量指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、基础疾病史、临床治疗、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、空腹血糖 (FPG) 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$); MACE 组冠状动脉多支病变比例、冠状动脉狭窄率、Gensini 评分、肌钙蛋白 I (cTnI)、B 型脑钠肽 (BNP) 高于非 MACE 组,左心室射血分数 (LVEF) 低于非 MACE 组 ($P<0.01$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准 (2019-0034),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 非 MACE 组与 MACE 组冠心病患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data between non-MACE group and MACE group of coronary heart disease patients

项 目	非 MACE 组 (n=147)	MACE 组 (n=46)	t/χ ² 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	93 (63.27)	28 (60.87)	0.086	0.769
女	54 (36.73)	18 (39.13)		
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	64.03±8.47	65.46±9.09	0.982	0.327
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	23.54±1.19	23.72±1.26	0.883	0.378
吸烟史 [例 (%)]	62 (42.18)	21 (45.65)	0.173	0.678
饮酒史 [例 (%)]	67 (45.58)	23 (50.00)	0.275	0.600
基础疾病史 [例 (%)]				
高血压	61 (41.50)	25 (54.35)	2.342	0.126
糖尿病	56 (38.10)	23 (50.00)	2.054	0.152
高脂血症	53 (36.05)	20 (43.48)	0.821	0.365
冠状动脉病变 单支	51 (34.69)	9 (19.57)	11.873	0.003
支数 [例 (%)] 双支	66 (44.90)	16 (34.78)		
多支	30 (20.41)	21 (45.65)		
冠状动脉狭窄率 (%)	68.42±4.35	75.71±6.29	8.848	<0.001
Gensini 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	55.16±7.03	63.06±9.08	6.183	<0.001
临床治疗 [例 (%)]			0.406	0.816
抗血小板	35 (23.81)	13 (28.26)		
抗心肌缺血药物	53 (36.05)	15 (32.61)		
冠状动脉血运重建	59 (40.14)	18 (39.13)		
LVEF ($\bar{x}\pm s$, %)	53.29±8.02	43.48±7.10	7.432	<0.001
TC ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.16±0.64	5.21±0.71	0.450	0.653
TG ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.68±0.31	1.71±0.33	0.564	0.573
FPG ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	7.50±2.01	7.69±2.04	0.558	0.578
cTnI ($\bar{x}\pm s$, ng/L)	0.25±0.05	0.39±0.11	12.009	<0.001
BNP ($\bar{x}\pm s$, ng/L)	411.05±76.43	623.05±139.65	13.183	<0.001

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①冠状动脉造影证实任何一支冠状动脉狭窄程度 $\geq 50\%$ ^[7]; ②入院 > 24 h, 临床资料完整; ③年龄 18 岁以上。(2) 排除标准: ①早期接受过冠状动脉造影和冠状动脉旁路移植术; ②血液系统疾病、恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、急性或慢性感染性疾病; ③各种原因引起的活动性出血; ④外周血管疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 实验室指标检测:于冠心病患者入院 24 h 内采集外周静脉血 3 ml,离心留取血清后-80℃保存备检。使用 AU680 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测血清 TC、TG、FPG 水平;Chemclin 600 全自动化学发光仪(北京科美生物技术有限公司)应用化学发光法检测血清 cTnI、BNP 水平。

1.3.2 血清 cathepsin B 水平检测:取上述血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清 cathepsin B 水平,试剂盒购自加拿大 Biomatik 公司(货号 EKC41008),具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.3 血清 CBLL1 相对表达量检测:采用实时荧光聚合酶链反应检测血清 CBLL1 表达。使用 TRIzol LS RNA 提取试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)从上述血清中提取总 RNA, TaqMan[®] MicroRNA 逆转录试剂盒(美国赛默飞世尔科技公司)合成 cDNA。LightCycler480 II 实时荧光定量 PCR(瑞士罗氏公司)进行 RT-PCR。引物序列:CBLL1 上游引物 5'-GGAGTTGGATAGTAGAGGCCGAGAG-3', 下游引物 5'-AACATCAAGACCACCAAGGA-3'; GAPDH 上游引物, 5'-CAGGAGGCATTGCTGATGAT-3', 下游引物 5'-GAAGGCTGGGGCTCATTT-3'。反应条件:95℃下预变性 3 min, 然后 95℃变性 10 s, 60℃退火以及延伸 30 s, 循环 40 次。反应体系:1.0 μl 上游和下游引物(浓度为 10 μmol/L), 0.8 μl cDNA, 12.2 μl 无 RNase H₂O 和 10 μl SYBRP Primmix Ex TaqTM, 共 25 μl。以 GAPDH 为内参, 2^{-ΔΔCt}法计算 CBLL1 相对表达量。

1.3.4 随访及 MACE 评估:所有冠心病患者出院后随访 12 个月, 1、3、6、12 个月各随访 1 次, 采用门诊复查和电话随访。记录随访期间 MACE 发生情况:心源性死亡、非致死性心肌梗死、心力衰竭、严重心律失常等^[8]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 29.0 统计学软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验; Pearson 分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析冠心病患者发生 MACE 的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 MACE 的预测价值。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 cathepsin B、CBLL1 水平比较 MACE 组血清 cathepsin B、CBLL1 水平高于非 MACE 组(*P*<0.01), 见表 2。

表 2 非 MACE 组与 MACE 组冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum cathepsin B and CBLL1 levels in coronary heart disease patients between non-MACE group and MACE group

组别	例数	cathepsin B(μg/L)	CBLL1
非 MACE 组	147	2.11±0.61	1.21±0.26
MACE 组	46	4.51±1.02	2.96±0.81
<i>t</i> 值		19.522	22.809
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性分析 Pearson 分析显示,冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄率、Gensini 评分、cTnI、BNP 均呈正相关(*P*<0.01 或 *P*<0.05), 见表 3。

表 3 冠心病患者血清 cathepsin B、CBLL1 水平与冠状动脉病变、心肌损伤程度的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of serum cathepsin B and CBLL1 levels with coronary artery disease and myocardial injury severity in patients with coronary heart disease

指标	cathepsin B		CBLL1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
冠状动脉病变支数	0.462	<0.001	0.377	<0.001
冠状动脉狭窄率	0.391	<0.001	0.320	0.008
Gensini 评分	0.501	<0.001	0.419	<0.001
cTnI	0.341	0.001	0.322	0.006
BNP	0.329	0.003	0.306	0.013

2.3 多因素 Logistic 回归分析冠心病患者发生 MACE 的影响因素 以冠心病患者随访期间是否发生 MACE 为因变量(0=否, 1=是), 以上述结果中 *P*<0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示:冠状动脉多支病变、cathepsin B 高、CBLL1 高是冠心病患者随访期间发生 MACE 的独立危险因素(*P*<0.01), 见表 4。

2.4 血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 MACE 的预测价值 绘制血清 cathepsin B、CBLL1 水平单独与联合预测冠心病患者发生 MACE 的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积(AUC), 结果显示:血清 cathepsin B、CBLL1 水平及二者联合预测冠心病患者随访期间发生 MACE 的 AUC 分别为 0.764、0.790、0.887, 二者联合预测的 AUC 大于单独预测(*Z*/*P*=2.591/<0.001, 2.170/0.005), 见表 5、图 1。

3 讨论

冠心病致残率和病死率高, 同时发病率也在上升, 严重影响人类健康, 是导致全球死亡主要原因之一, 其特征是动脉粥样硬化斑块介导的冠状动脉管腔狭窄甚

表 4 冠心病患者发生 MACE 的多因素 Logistic 回归模型

Tab.4 Multivariate Logistic regression model for MACE in coronary heart disease patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常数项	5.326	1.935	7.576	-	-	-
冠状动脉多支病变	0.754	0.321	5.517	0.003	2.125	1.133~3.987
冠状动脉狭窄率高	0.201	0.189	1.131	0.485	1.222	0.844~1.771
Gensini 评分高	0.186	0.177	1.104	0.623	1.204	0.851~1.704
LVEF 低	0.086	0.079	1.185	0.432	1.089	0.933~1.272
cTnl 高	0.124	0.107	1.342	0.253	1.132	0.918~1.396
BNP 高	0.071	0.063	1.270	0.325	1.073	0.949~1.215
cathepsin B 高	0.692	0.316	4.796	0.009	1.997	1.121~3.562
CBLL1 高	0.522	0.206	6.421	<0.001	1.685	1.126~2.524

表 5 血清 cathepsin B、CBLL1 水平对冠心病患者发生 MACE 的预测价值

Tab.5 The predictive value of serum cathepsin B and CBLL1 levels for MACE in patients with coronary heart disease

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
cathepsin B	3.46 $\mu\text{g/L}$	0.764	0.705~0.828	0.717	0.860	0.577
CBLL1	2.21	0.790	0.726~0.853	0.696	0.849	0.545
二者联合		0.887	0.831~0.932	0.957	0.814	0.771

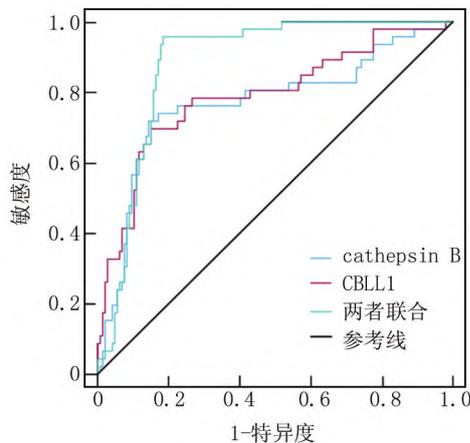


图 1 血清 cathepsin B、CBLL1 水平预测冠心病患者发生 MACE 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum cathepsin B and CBLL1 levels predicting MACE in patients with coronary heart disease

至堵塞,引起发作性或持续性心绞痛^[9]。尽管冠心病治疗技术不断提高,然而由于疾病复杂性和合并症的存在,冠心病患者预后依然很差,约 35% 的患者在首次发病 5 年内仍会出现心肌缺血, MACE 发病风险显著增加^[10]。预测 MACE 的发生对于及时调整治疗策略和改善患者预后至关重要。

cathepsin B 是一种在各种细胞中广泛表达的半胱氨酸蛋白水解酶,主要位于溶酶体中,负责降解溶酶体

酸性环境中不必要的细胞器和蛋白质,参与细胞凋亡、炎症反应、氧化应激和自噬过程^[11-12]。既往研究显示 cathepsin B 可激活 NLRP3 炎性小体和促炎细胞因子分泌,促进 caspase-1 诱导的细胞焦亡,加重川崎病患者冠状动脉内皮损伤^[13]。在病毒性心肌炎动物模型中, cathepsin B 高表达通过激活 NLRP3 炎性小体信号通路,促使炎性细胞在心肌组织浸润,导致心功能不全^[14]。本研究发现, MACE 组血清 cathepsin B 水平增高可能加重冠状动脉病变严重程度和心肌损伤。研究认为 cathepsin B 活性显著增加可抑制心肌线粒体功能,促使线粒体 DNA 损伤,加重心肌损伤^[15]。另外, cathepsin B 高表达通过上调受体相互作用蛋白 1 激酶表达,启动自噬途径,诱导心肌坏死性凋亡^[16]。 cathepsin B 还可激活核转录因子- κB 信号通路,诱导氧化应激和心肌细胞凋亡^[17]。由此可见, cathepsin B 水平增高可能加剧心肌组织损伤,与冠心病病情进展有关,本研究 Logistic 回归分析也显示,高水平 cathepsin B 是冠心病患者发生 MACE 的危险因素,提示血清 cathepsin B 水平增高可能导致冠心病患者不良结局。

m6A 是真核 RNA 中最普遍、最丰富和最保守的内部共转录修饰,被 m6A 甲基转移酶修饰,与心脏肥大、心力衰竭、缺血性心脏病和肺动脉高压等心血管疾病的发生和发展密切相关^[18]。CBLL1 是一种进化上保守的 E3 泛素连接酶,包含 1 个典型的无名指、短 pTyr 结合结构域和富含脯氨酸的结构域, CBLL1 属于 m6A 甲基转移酶复合物的组成部分,结合并募集复合物至特定位点,催化 RNA 上的 m6A 修饰形成,影响甲基化修饰过程,从而调控细胞增殖凋亡等病理生理过程^[19]。目前有关 CBLL1 的研究多集中于肿瘤学领域,但是 CBLL1 在心血管疾病的报道寥寥无几,本研究发现 MACE 组血清中 CBLL1 表达显著增高, CBLL1 高表达与冠状动脉病变和心肌损伤程度加重有关,是冠心病患者发生 MACE 的危险因素,表明 CBLL1 可能参与冠心病病情进展过程。Guo 等^[20]在冠心病患者中检测到 m6A 甲基转移酶活性显著升高,表明 m6A 修饰与心血管疾病病理过程有关。分析可能的机制为:CBLL1 作为 m6A 甲基转移酶,其表达增高可能形成高 m6A 修饰模式,导致免疫细胞在心肌细胞中浸润,加剧心肌损伤,增加不良结局风险。另外, m6A 修饰可促使肿瘤坏死因子- α 诱导的叉头盒转录因子 O1 表达,介导内皮细胞炎症反应和动脉粥样硬化斑块形成^[21], CBLL1 可能参与 m6A 修饰促使冠状动脉粥样硬化进展,进而增加 MACE 风险。

通过绘制 ROC 曲线发现, cathepsin B、CBLL1 均

可预测冠心病患者 MACE 风险,且联合预测效能更高,表明 cathepsin B、CBLL1 有望作为冠心病患者 MACE 风险评估的标志物。回归方程中冠状动脉多支病变与 MACE 也有关,说明冠状动脉病变越重,累及范围越大,不良结局风险越高,临床应重视此类患者,加强随访和复诊。

4 结论

综上所述,冠心病患者血清 cathepsin B 和 CBLL1 水平增高与冠状动脉病变和心肌损伤程度加重有关,是随访期间发生 MACE 的危险因素,联合 cathepsin B 和 CBLL1 可预测冠心病患者 MACE 风险。本研究为临床冠心病患者 MACE 风险评估提供了新的参考和标志物,但也存在不足之处,尚不能直接证明 cathepsin B 和 CBLL1 在冠心病发病机制中的作用,仍待开展基础研究证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨锐榕:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;安荣、李智:实施研究过程,资料搜集整理;郭娅娅:进行统计学分析;茂建梅:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 杨瑛,周剑如. MPV、TG、NT-proBNP 水平对冠心病患者 PCI 术后发生 MACE 的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(23): 3432-3434, 3438. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.23.019.
- [2] Okkonen M, Havulinna AS, Ukkola O, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events after the first acute coronary syndrome [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 817-823. DOI: 10.1080/07853890.2021.1924395.
- [3] Liu C, Yao Q, Hu T, et al. Cathepsin B deteriorates diabetic cardiomyopathy induced by streptozotocin via promoting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 30: 198-207. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.09.019.
- [4] Wu J, Chen S, Wu P, et al. Cathepsin B/HSP70 complex induced by Ilexsaponin I suppresses NLRP3 inflammasome activation in myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Phytomedicine*, 2022, 105: 154358. DOI: 10.1016/j.phymed.2022.154358.
- [5] Li D, Liu Y, Zhou J, et al. m6A regulator-mediated RNA methylation modulates immune microenvironment of hepatitis B virus-related acute liver failure[J]. *Inflammation*, 2023, 46(5): 1777-1795. DOI: 10.1007/s10753-023-01841-2.
- [6] Qin Y, Li L, Luo E, et al. Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(6): 1958-1972. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4746.
- [7] Luepker RV, Apple FS, Christenson RH, et al. Case definitions for acute coronary heart disease in epidemiology and clinical research studies; A statement from the AHA Council on Epidemiology and Prevention; AHA Statistics Committee; World Heart Federation Council on Epidemiology and Prevention; the European Society of Cardiology Working Group on Epidemiology and Prevention; Centers for Disease Control and Prevention; and the National Heart, Lung,

and Blood Institute [J]. *Circulation*, 2003, 108(20): 2543-2549. DOI: 10.1161/01.CIR.0000100560.46946.EA.

- [8] 康铁朵,刘文娟,杨鲲,等.急性心肌梗死患者入院血糖水平对急性冠状动脉介入术后心肌灌注及近期不良心血管事件的影响[J]. *心肺血管病杂志*, 2012, 31(6): 673-677. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2012.06.011.
- [9] 秦道铎,赵江峰,杨旭明,等.血清 CCL18、sTLT-1 水平与冠心病患者冠状动脉病变关系及预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(9): 1080-1084. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.011.
- [10] 高玲,刘金涛,刘岩,等.高压氧联合心脏康复训练对冠心病 PCI 术后患者临床疗效及 MACE 的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2024, 31(5): 625-629. DOI: 10.3760/cma.j.cn311847-20240130-00022.
- [11] Cai Z, Xu S, Liu C. Cathepsin B in cardiovascular disease: Underlying mechanisms and therapeutic strategies [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(17): e70064. DOI: 10.1111/jcmm.70064.
- [12] Chen N, Ou Z, Zhang W, et al. Cathepsin B regulates non-canonical NLRP3 inflammasome pathway by modulating activation of caspase-11 in Kupffer cells [J]. *Cell Prolif*, 2018, 51(6): e12487. DOI: 10.1111/cpr.12487.
- [13] Jia C, Zhang J, Chen H, et al. Endothelial cell pyroptosis plays an important role in Kawasaki disease via HMGB1/RAGE/cathepsin B signaling pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 778. DOI: 10.1038/s41419-019-2021-3.
- [14] Wang Y, Jia L, Shen J, et al. Cathepsin B aggravates coxsackievirus B3-induced myocarditis through activating the inflammasome and promoting pyroptosis [J]. *PLoS Patho*, 2018, 14(1): e1006872. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006872.
- [15] Sivasangari S, Asaikumar L, Vennila L. Arbutin prevents alterations in mitochondrial and lysosomal enzymes in isoproterenol-induced myocardial infarction: An in vivo study [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(1): 100-112. DOI: 10.1177/0960327120945790.
- [16] Qiao S, Zhao WJ, Li HQ, et al. Necrostatin-1 analog dimo exerts cardioprotective effect against ischemia reperfusion injury by suppressing necroptosis via autophagic pathway in rats [J]. *Pharmacology*, 2021, 106(3-4): 189-201. DOI: 10.1159/000510864.
- [17] Liu C, Cai Z, Hu T, et al. Cathepsin B aggravated doxorubicin-induced myocardial injury via NF- κ B signalling [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4848-4856. DOI: 10.3892/mmr.2020.11583.
- [18] Jiang X, Liu B, Nie Z, et al. The role of m6A modification in the biological functions and diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 74. DOI: 10.1038/s41392-020-00450-x.
- [19] Su H, Wang Y, Li H. RNA m6A methylation regulators multi-omics analysis in prostate cancer [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 768041. DOI: 10.3389/fgene.2021.768041.
- [20] Guo F, He M, Hu B, et al. Levels and clinical significance of the m6A methyltransferase METTL14 in patients with coronary heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2023, 10: 1167132. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1167132.
- [21] Li Z, Song Y, Wang M, et al. m6A regulator-mediated RNA methylation modification patterns are involved in immune microenvironment regulation of coronary heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 905737. DOI: 10.3389/fcvm.2022.905737.

(收稿日期: 2024-12-22)