

蛋白质组学在糖尿病及其并发症中的应用

陶颖君, 吴洁, 刘畅*

(中国药科大学生命科学与技术学院, 南京 211198)

摘要 蛋白质组学是近年来兴起的研究各种疾病的最前沿领域和热点之一, 蛋白组学的发展为糖尿病早期诊断及治疗提供了新的研究方向并取得一定的研究成果, 糖尿病早期诊断有助于控制患者的病情发展甚至免于手术治疗, 对于改善患者预后具有重要意义。本文从蛋白质组学研究技术及其在糖尿病及并发症中应用的现状和前景进行了总结, 就蛋白质组学的快速发展对糖尿病研究的影响以及在发现更多糖尿病生物标志物方面的积极作用进行了展望, 未来的研究应更加注重发现生物标志物之间的相互联系, 为糖尿病及其并发症的诊断与治疗提供新的思路。

关键词 蛋白质组学; 糖尿病; 糖尿病并发症; 早期诊断; 生物标志物

中图分类号 Q51; R587 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2020)03-0368-06

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20200315

引用本文 陶颖君, 吴洁, 刘畅. 蛋白质组学在糖尿病及其并发症中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(3):368–373.

Cite this article as: TAO Yingjun, WU Jie, LIU Chang. Application of proteomics in diabetes and its complications[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(3):368–373.

Application of proteomics in diabetes and its complications

TAO Yingjun, WU Jie, LIU Chang*

School of Life Science & Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Proteomics is one of the most advanced fields and hotspots in the research of various diseases in recent years. Its development has provided a new research direction for the early diagnosis and treatment of diabetes and has achieved some research results. Early diagnosis is helpful to control the progression of the disease or even avoid surgical treatment, which is of great significance for improving the prognosis of patients. This paper reviews the current status and prospects of proteomic technology and its applications in diabetes as well as its complications with a prospect of the impact of the rapid development of proteomics on diabetes and its positive role in discovering more diabetes biomarkers. In the future research, more attention should be paid to the interconnections between biomarkers.

Key words proteomics; diabetes; diabetic complications; early diagnosis; biomarker

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673340)

1 蛋白质组学及其研究方法

蛋白质组学本质是在大规模水平上对蛋白质进行研究, 包括蛋白质表达、翻译后修饰、蛋白质间相互作用等^[1]。通过全面筛选复杂的蛋白质, 测量多种蛋白质变化并运用大量生物信息学技术等, 提供蛋白质表达改变的定性和定量证据^[2], 最

终整体而全面地认识蛋白质水平上疾病的发生以及细胞的变化等过程。

目前研究蛋白质组学主要的方法包括双向凝胶电泳(2-DE)、高效液相色谱(HPLC)、飞行时间质谱(TOF-MS)、同位素亲和标签(SID-MRM)、半定量多反应监测(SQ-MRM)和生物信息学技术等,

收稿日期 2019-10-30 *通信作者 Tel:025-86185443 E-mail: changliu@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 81673340)

其中最常用的是双向凝胶电泳和高效液相色谱法。双向凝胶电泳是一种多功能的基于凝胶的技术, 可以对蛋白质进行定性和定量分析。通过凝胶图像分析显示不同样品或条件之间差异表达的斑点, 结合质谱则可以进一步识别所选斑点中存在的蛋白质从而实现对蛋白质的鉴定^[3](如图 1)。高效液相色谱以液体为流动相, 采用高压输液系统实现对样品的分析, 在典型条件下与质谱仪在线耦合, 从而对分析柱中洗脱的肽或蛋白质直接进行定性或定量分析^[4]。随着更多更好性能的质谱仪逐渐普及, 并行反应监测(PRM)和质谱连续窗口分段式扫描技术(SWATH)可以提供关于不同条件下更多蛋白质组变化的定性和定量数据, 监测各种条件下个体蛋白质相对或绝对水平的变化, 从而为生物标志物研究提供更多有价值的信息^[5], 并且为蛋白质组学的研究提供了便利。

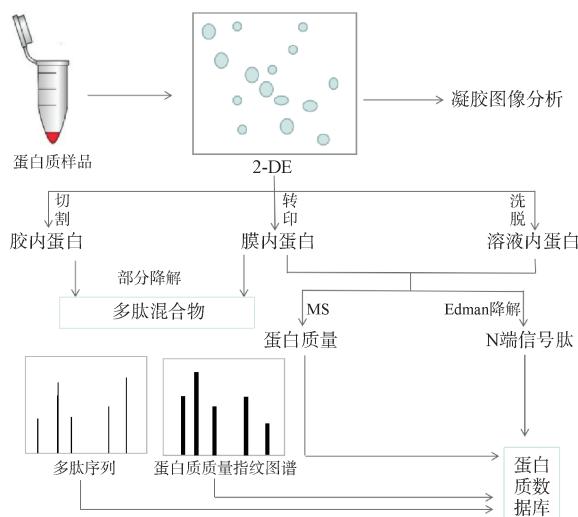


图 1 蛋白质组学双向凝胶电泳(2-DE)检测示意图

2 糖尿病

1型糖尿病(T1D)是一种慢性自身免疫性疾病, 是由胰岛β细胞、免疫系统和遗传易感个体的外部环境之间复杂的相互作用引起的^[6-7], 占我国糖尿病 10% 左右。2型糖尿病(T2D)是以胰岛功能受损、胰岛素抵抗为主要病因而导致的胰岛素相对缺乏, 受后天生活习惯影响很大, 线粒体呼吸活动受损会导致 T2D 胰岛素抵抗的发展^[8]。我国 T2D 占糖尿病的 90% 左右。糖尿病可导致严重的健康问题, 尤其是心血管和肾脏并发症^[9], 是糖尿病患者死亡更主要的原因。由于并发症的致死

威胁, 早期诊断显得尤为重要, 其有助于控制患者的病情发展甚至免于手术治疗, 对于改善患者预后具有重要意义。而蛋白质组学的发展也为糖尿病早期诊断提供了新的研究方向及可能。

3 蛋白质组学与糖尿病及其并发症

3.1 蛋白质组学在糖尿病诊断与致病机制研究中的应用

目前, 在临床症状发作前用于预测是否有患 T1D 风险的最佳方法是测量胰岛细胞抗原的自身抗体^[10]。这些自身抗原包括谷氨酸脱羧酶(GAD)、蛋白酪氨酸磷酸酶(IA-2)、胰岛素以及锌转运蛋白 ZnT8 等。尽管多年来自身抗体检测的性能已大大提高, 但并非所有胰岛自身抗体阳性受试者都进展至 T1D, 而且 T1D 中胰岛自身抗体的致病作用仍然难以捉摸^[11], 所以无法有效预测 T1D 的发生, 但是近年来随着蛋白质组学的飞速发展, 对于 T1D 的诊断也有了新的进展。Soggiu 等^[12]采用高分辨率双向凝胶电泳分离 T1D 患者和健康受试者的尿蛋白, 并通过 LC-MS/MS 进行分析, 发现两者的尿蛋白之间存在差异, 其中 Tamm-Horsfall 尿糖蛋白、载脂蛋白 AI、载脂蛋白 E、α2-硫醇蛋白酶抑制剂和人补体调节蛋白 CD59 等 5 种蛋白质被下调, 而 α-1-微球蛋白、锌-α2 糖蛋白、α-1B 糖蛋白和视黄醇结合蛋白 4 等 4 种蛋白质被上调。

Huth 等^[13]运用蛋白质组学对与 T2D 预测及早期诊断相关的蛋白质进行了鉴定。团队选择了 892 名年龄在 42~81 岁之间的受试者, 其中包括 123 位 T2D 患者和 255 位 WHO 定义的糖尿病前期患者。得出了甘露聚糖结合凝集素丝氨酸肽酶(MASP)水平与 T2D 和前驱糖尿病呈正相关。脂联素与 T2D 发病呈负相关。MASP、脂联素、载脂蛋白 A-IV、载脂蛋白 C-II 和 C 反应蛋白等与预后相关。这些研究在蛋白质水平上给糖尿病的预测方法提供了一个新的方向。

近年来的研究表明, T1D 的发生与人类肠道病毒尤其是柯萨奇 B 组病毒(group B Coxsackie viruses, CVB)的感染关系密切。Lietzén 等^[14]利用基于质谱的蛋白组学研究了 CVB 持续感染人胰腺细胞后对细胞内蛋白表达和分泌的影响, 发现会导致一系列广泛的变化, 包括线粒体网络形态、能量代谢、分泌途径调节以及抗病毒免疫反应蛋白的表

达。该研究结果为T1D的病毒致病机制提供了信息和新的研究思路。

3.2 蛋白质组学在糖尿病并发症诊断中的应用

3.2.1 糖尿病视网膜病变(DR) 糖尿病视网膜病变(DR)是由糖尿病引起的常见微血管并发症,这种病症是血管起源的,其特征是视网膜缺血以及血管通透性增加,是成人T1D患者视力损害和丧失的主要原因,它在一定程度上最终影响超过90%的糖尿病患者^[15-16]。DR可以在没有任何严重症状的情况下发展,引起视力减退,目前主要治疗方法是视网膜光凝术和玻璃体视网膜手术^[17],若能及早发现,则可通过控制系统性危险因素,如高血糖、高血压和血脂异常等^[18]改善临床症状避免手术。因此DR的早期发现至关重要,亟需尽快改进DR的诊断筛查方法。Jin等^[18]进行了一项全面的蛋白质组学研究,以确定DR的生物标志物。其通过使用SQ-MRM和SID-MRM分析糖尿病无视网膜病变、轻度和中度非增殖性视网膜病变的患者血浆,得出了4种蛋白分子:载脂蛋白APO4、C7、CLU和ITIH2,可作为早期DR的新型生物标志物,但是该研究需使用更大的蛋白质组进行进一步验证。除此之外,由于泪液可非侵入性收集且含有相对高的蛋白质浓度,故其可成为发现生物标志物的良好来源,有助于早期诊断,因此泪液蛋白质组学可以作为一种潜在的新型人群筛查工具^[19]。Csösz等^[5]在单一系统中使用微动脉瘤检测器结合泪液蛋白质组学提高了糖尿病视网膜病变筛查方法的敏感性和特异性。运用蛋白质组学技术检查泪液,已经鉴定出多种蛋白质作为糖尿病视网膜病变不同阶段的可能生物标志物,而这些生物标志物或许能够改进已有的DR检测筛查方法。

3.2.2 糖尿病肾病(DN) 糖尿病肾病(DN)是由于糖尿病影响体内葡萄糖平衡而引起的严重并发症^[20]。它已成为发达国家慢性肾病最常见的原因^[21]。在DN领域的临床实践和研究中,尿微量白蛋白(MAU)的概念至关重要。然而,近年来仅仅基于MAU诊断DN的方法受到质疑。虽然MAU的绝对水平和变化率与DN的发生和进展有关,但其本身缺乏准确预测糖尿病肾病的敏感性或特异性^[22-23]。de Boer等^[24]在糖尿病控制和并发症试验/糖尿病干预和并发症流行病学(DCCT/EDIC)研究中量化了MAU异常变化后长期肾脏转归的发生

率和危险因素。DCCT随机分配了1 441名T1D患者进行强化或常规糖尿病治疗,并在观察性EDIC研究期间对参与者进行随访,发现在持续性MAU发展之后,肾脏疾病的进展和消退通常都会发生。同时,其他纵向观察性研究发现在儿童和成人的T1D和T2D患者中也具有相似的现象^[25]。因此,这些研究表明MAU可能不是研究DN进展的理想标志^[26]。而且,虽然肾组织病理学活检分析能准确诊断糖尿病患者的组织学损伤,但大多数医疗中心并不经常进行肾活检分析^[27]。所以,除MAU和肾活检外,需要寻找更加准确有效的非侵入性生物标志物用于DN的早期诊断。

现已多种研究蛋白质组学的方法用于DN诊断,如2-DE、LC-MS/MS、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱、蛋白质微阵列和芯片上的微流体技术等^[28]。Hirao等^[20]通过LC-MS/MS对无微量白蛋白尿的糖尿病患者和健康受试者的尿蛋白质组进行全面分析,采用无标记半定量法和基因本体论分别对健康受试者尿液中的942种蛋白质和糖尿病患者尿液中的645种蛋白质进行鉴定分析,通过图2严格鉴定的蛋白质组韦恩图可以看出,有327种蛋白质是健康人群特有的,30种蛋白质是糖尿病患者特有的,两类人群共有615种蛋白质^[20]。通过所测蛋白质在患者和健康人尿液中的调节水平来阐明变化途径,希望可以发现用于DN早期诊断的生物标志物。DN相关蛋白质组学方法的研究对DN病理生理学的理解和疾病相关生物标志物的鉴定起到了关键作用^[29]。

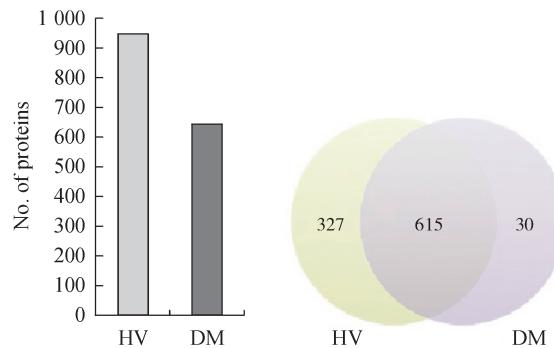


图2 糖尿病患者(DM)与健康受试者(HV)蛋白差异鉴定韦恩图

3.2.3 糖尿病心肌病(DC) 心血管疾病包括糖尿病心肌病、心血管自主神经病变、高血压以及冠状动脉心脏病变等致使超过10%的T1DM患者在

40岁之前死亡^[30]。秋田小鼠(Akita Ins2WT/C96Y)是一种类似于人类T1DM进展的小鼠模型,其在5周时会出现明显的心脏萎缩,是研究DC的理想模型。Dewey等^[31]对秋田小鼠DC的发生进行了研究,用无标记蛋白质组学分析5周左右糖尿病小鼠的心脏以鉴定可能在DC的病理生理学中起关键作用的蛋白质。在早期阶段,他们发现GANC、PLEKHN1、COLIA1、GSTK1、EPHX2等9种线粒体蛋白质在糖尿病小鼠中存在差异表达,qPCR结果表明,这些变化主要是由转录调控驱动的。而在EPHX2基因的研究中发现,其在第3周和第4周表达没有差异,在第5周和第12周分别增加50%和100%。此外,免疫印迹显示12周龄秋田小鼠的腓肠肌组织中由EPHX2编码的可溶性环氧化物水解酶(sEH)增加约100%(P<0.01)。研究结果表明,sEH的增加是DC发展的关键因素,因此sEH可用作DC诊断的潜在靶标。

3.2.4 糖尿病周围神经病变(DPN) 糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病常见的微血管并发症,能够增加溃疡和下肢截肢的风险,并对生活质量产生严重的影响^[32]。对DPN发病机制的不完全了解在很大程度上阻碍了其有效治疗的发展。一些研究表明,氧化应激特别是由线粒体损伤引起的氧化应激是DPN的主要诱因^[33]。Zhang等^[34]利用蛋白质组学分析线粒体蛋白质谱的变化来研究DPN的发病机制及唐洛宁(TLN)对其治疗的效果。利用相对和绝对定量标记(iTRAQ)与串联质谱联用对TLN治疗组大鼠与对照组大鼠进行蛋白质定性定量实验,发现治疗组大鼠与对照组大鼠相比有388种蛋白差异表达,其中176种下调,212种上调。对成模大鼠进行分析发现有11种线粒体蛋白质(线粒体复合物Ⅲ细胞色素C还原酶2、鸟头酸酶和线粒体复合物Ⅰ NADH-辅酶Q还原酶5等)受到影响,而经TLN处理后有4种蛋白质(线粒体复合物Ⅲ细胞色素C还原酶2、线粒体复合物Ⅲ细胞色素C还原酶1、谷胱甘肽过氧化物酶和过氧化物酶)被逆转,预测这4种蛋白质可能是TLN的治疗靶点。因此,通过蛋白质组学方法,可以发现糖尿病中一系列线粒体蛋白所受到的影响,而这些线粒体蛋白的变化可以帮助解释疾病的发病机制并确定潜在的治疗靶点。

3.2.5 妊娠期糖尿病(GDM) 妊娠期糖尿病

(GDM)是指妊娠期出现的血糖异常,作为产科常见孕期并发症之一,其对于母婴均有严重的不利影响^[35]。临床报道显示GDM产妇母婴并发症发病率及病死率明显高于健康产妇,围产期病死率极高^[35]。其可以诱使胎儿发育紊乱,并使孕妇发生早产、感染、先兆子痫,未来发生糖尿病的可能性提高。故需要开发有效的妊娠筛查工具做好临床GDM筛查,识别有发展GDM风险的孕妇,做到早诊断早治疗^[36],这对于改善母婴预后具有重要作用。Kim等^[36]随机选择12名在24~28孕周被诊断为GDM的孕妇血液作为病例,然后选取相同数量的16~20孕周健康孕妇血液作为对照,运用SELDI-TOF-MS技术进行蛋白质组学分析,证明患有GDM的妇女载脂蛋白CⅢ水平相比对照组显著升高。数据表明,妊娠期糖尿病妇女母体内在16~20周时已经存在生物标志物,因此,确定蛋白质生物标志物进而预测GDM的后期发展是完全可行的。

4 展望

蛋白质组学为生命科学的许多研究领域开辟了新的视野,成为近年来兴起的研究热点,也为糖尿病的临床研究提供了强有力的工具,展现出广阔的应用前景。相信在未来几年中,随着精准医疗的加入,可以使糖尿病的控制更加有效,从而有希望预防其并发症和改善糖尿病患者的生活质量^[37]。虽然蛋白质组学用于糖尿病研究刚起步,但在β细胞、玻璃体、骨骼肌和心肌等方面已取得一定成果,预计将有更多新的生物标志物被发现,而这些标志物将在血清、血浆和尿液等样本的临床试验中起着关键作用^[38]。然而,虽然蛋白质组学技术已经被医学界广泛重视,但是仍存在一些问题,如其发展尚处于初级阶段,虽然许多文献中报告的候选生物标志物彼此紧密相关,但很少有研究试图同时评估多种生物标志物以确定这些相关生物标志物中最有用的部分^[39]。但是随着质谱等蛋白质组学研究技术的持续改进以及生物信息学技术的应用,将使基础技术更易于使用且更具效益,其在医学和药物开发等领域的应用也会更加广泛。相信在不久的将来,大规模基于质谱的蛋白质组学方法将在糖尿病及其并发症等疾病的研究方面发挥巨大作用。

參考文獻

- [1] Mauvoisin D. Circadian rhythms and proteomics: it's all about posttranslational modifications [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2019, **11**(5): e1450.
- [2] Vaudel M, Barsnes H, Ræder H, et al. Using proteomics bioinformatics tools and resources in proteogenomic studies [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, **926**: 65–75.
- [3] Joubert R, Strub JM, Zugmeyer S, et al. Identification by mass spectrometry of two-dimensional gel electrophoresis-separated proteins extracted from lager brewing yeast [J]. *Electrophoresis*, 2001, **22**(14): 2969–2982.
- [4] Chen GD, Pramanik BN. Application of LC/MS to proteomics studies: current status and future prospects [J]. *Drug Discov Today*, 2009, **14**(9/10): 465–471.
- [5] Csösz, Deák E, Kalló G, et al. Diabetic retinopathy: proteomic approaches to help the differential diagnosis and to understand the underlying molecular mechanisms [J]. *J Proteomics*, 2017, **150**: 351–358.
- [6] Haythorne E, Rohm M, van de Bunt M, et al. Diabetes causes marked inhibition of mitochondrial metabolism in pancreatic β-cells [J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 2474.
- [7] Mohan V, Radha V. Precision diabetes is slowly becoming a reality [J]. *Med Princ Pract*, 2019, **28**(1): 1–9.
- [8] Wang Y, An HY, Liu T, et al. Metformin improves mitochondrial respiratory activity through activation of AMPK [J]. *Cell Rep*, 2019, **29**(6): 1511–1523.e5.
- [9] Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, et al. From pre-diabetes to diabetes: diagnosis, treatments and translational research [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, **55**(9): E546.
- [10] Metz TO, Qian WJ, Jacobs JM, et al. Application of proteomics in the discovery of candidate protein biomarkers in a diabetes autoantibody standardization program sample subset [J]. *J Proteome Res*, 2008, **7**(2): 698–707.
- [11] Zhang QB, Fillmore TL, Schepmoes AA, et al. Serum proteomics reveals systemic dysregulation of innate immunity in type 1 diabetes [J]. *J Exp Med*, 2013, **210**(1): 191–203.
- [12] Soggiu A, Piras C, Bonizzi L, et al. A discovery-phase urine proteomics investigation in type 1 diabetes [J]. *Acta Diabetol*, 2012, **49**(6): 453–464.
- [13] Huth C, von Toerne C, Schederecker F, et al. Protein markers and risk of type 2 diabetes and prediabetes: a targeted proteomics approach in the Kora F4/FF4 study [J]. *Eur J Epidemiol*, 2019, **34**(4): 409–422.
- [14] Lietzén N, Hirvonen K, Honkimaa A, et al. Coxsackievirus B persistence modifies the proteome and the secretome of pancreatic ductal cells [J]. *iScience*, 2019, **19**: 340–357.
- [15] Lutty GA. Effects of diabetes on the eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, **54**(14): ORSF81.
- [16] Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets [J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2012, **19**(1): 52–59.
- [17] Whitehead M, Osborne A, Widdowson PS, et al. Angiopoietins in diabetic retinopathy: current understanding and therapeutic potential [J]. *J Diabetes Res*, 2019, **2019**: 5140521.
- [18] Jin J, Min H, Kim SJ, et al. Development of diagnostic biomarkers for detecting diabetic retinopathy at early stages using quantitative proteomics [J]. *J Diabetes Res*, 2016, **2016**: 6571976.
- [19] Torok Z, Peto T, Csosz E, et al. Tear fluid proteomics multi-markers for diabetic retinopathy screening [J]. *BMC Ophthalmol*, 2013, **13**(1): 40.
- [20] Hirao Y, Saito S, Fujinaka H, et al. Proteome profiling of diabetic mellitus patient urine for discovery of biomarkers by comprehensive MS-based proteomics [J]. *Proteomes*, 2018, **6**(1): E9.
- [21] Campion CG, Sanchez-Ferraz O, Batchu SN. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy [J]. *Can J Kidney Health Dis*, 2017, **4**: 2054358117705371.
- [22] Yoon JJ, Park JH, Kim HJ, et al. *Dianthus superbus* improves glomerular fibrosis and renal dysfunction in diabetic nephropathy model [J]. *Nutrients*, 2019, **11**(3): E553.
- [23] Thippakorn C, Schaduangrat N, Nantasesamat C. Proteomic and bioinformatic discovery of biomarkers for diabetic nephropathy [J]. *EXCLI J*, 2018, **17**: 312–330.
- [24] de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications cohort [J]. *Arch Intern Med*, 2011, **171**(5): 412–420.
- [25] Son MK, Yoo HY, Kwak BO, et al. Regression and progression of microalbuminuria in adolescents with childhood onset diabetes mellitus [J]. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 2015, **20**(1): 13–20.
- [26] van JA, Scholey JW, Konvalinka A. Insights into diabetic kidney disease using urinary proteomics and bioinformatics [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, **28**(4): 1050–1061.
- [27] Moresco RN, de Carvalho JAM. Applying proteomics to diagnosis of diabetic kidney disease [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2017, **14**(10): 841–843.
- [28] Harpole M, Davis J, Espina V. Current state of the art for enhancing urine biomarker discovery [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2016, **13**(6): 609–626.
- [29] Papale M, di Paolo S, Vocino G, et al. Proteomics and diabetic nephropathy: what have we learned from a decade of clinical proteomics studies [J]? *J Nephrol*, 2014, **27**(3): 221–228.
- [30] Wende AR. Post-translational modifications of the cardiac proteome in diabetes and heart failure [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2016, **10**(1): 25–38.

- [31] Dewey S, Sohal M, Gomes AV. Proteomic analysis of Akita mice reveals 9 proteins altered during early stages of diabetic cardiomyopathy[J]. *Biophys J*, 2013, **104**(2): 313a–314a.
- [32] Pai YW, Lin CH, Lin SY, et al. Reconfirmation of newly discovered risk factors of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a case-control study[J]. *PLoS One*, 2019, **14**(7): e0220175.
- [33] Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, **2013**: 168039.
- [34] Zhang TJ, Gao YB, Gong YB, et al. Tang-Luo-ning improves mitochondrial antioxidant activity in dorsal root Ganglia of diabetic rats: a proteomics study[J]. *Biomed Res Int*, 2017, **2017**: 8176089.
- [35] Singh A, Subramani E, Datta Ray C, et al. Proteomic-driven biomarker discovery in gestational diabetes mellitus: a review [J]. *J Proteomics*, 2015, **127**(Pt A): 44–49.
- [36] Kim SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Identification of proteomic biomarkers in maternal plasma in the early second trimester that predict the subsequent development of gestational diabetes[J]. *Reprod Sci*, 2012, **19**(2): 202–209.
- [37] Seyhan AA, Carini C. Are innovation and new technologies in precision medicine paving a new era in patients centric care [J]? *J Transl Med*, 2019, **17**(1): 114.
- [38] Vitzthum F, Behrens F, Anderson NL, et al. Proteomics: from basic research to diagnostic application. A review of requirements & needs[J]. *J Proteome Res*, 2005, **4**(4): 1086–1097.
- [39] Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease[J]. *Diabetologia*, 2018, **61**(5): 996–1011.

·本刊讯·

本刊副主编孔令义教授喜获第二届全国创新争先奖

2020年5月30日,人力资源社会保障部、中国科协、科技部、国务院国资委联合举办的第二届全国创新争先奖表彰奖励大会在北京隆重举行。三代半导体(氮化镓)创新团队等10个团队获得全国创新争先奖牌,丁健等28名科技工作者获得全国创新争先奖章,丁奎岭等258名科技工作者获得全国创新争先奖状。本刊副主编孔令义教授以其在中药和天然药物领域杰出的研究成果荣获全国创新争先奖,被授予全国创新争先奖状。

全国创新争先奖于2017年设立,每三年评选一次,是继国家自然科学奖、国家技术发明奖、国家科学技术进步奖之后,国家批准设立的又一重大科技奖项,是仅次于国家最高科技奖的一个科技人才大奖,旨在表彰在基础研究和前沿探索、重大装备和工程攻关、成果转化和创新创业、科普及社会服务等方面作出卓越贡献的优秀科技工作者和优秀团队。本届评选还特别设立了“疫情防控”和“脱贫攻坚”专题,表彰为疫情防控和决战脱贫攻坚作出重要贡献的科技工作者。

孔令义教授是中国药科大学副校长、国家杰出青年科学基金获得者,教育部创新团队带头人,国家双一流建设学科中国药科大学中药学一级学科首席学科带头人,全国优秀教师。兼任国务院学位委员会学科评议组成员、国家药典委员会委员、教育部高等学校中药学类专业教学指导委员会副主任委员、*Chinese Journal of Natural Medicines*主编、《中国药科大学学报》副主编等学术职务。多年来他在中药化学和天然药物化学相关领域取得了在国内外具有重要影响的研究成果,在国际权威和重要刊物发表学术论文500余篇,为2014至2019年连续6年中国高被引学者。获国内外授权发明专利19件。以第一完成人获得国家科技进步二等奖、江苏省科学技术一等奖、教育部自然科学一等奖,并获吴阶平医药创新奖、吴阶平-保罗·杨森医学药学奖。

(来源:科学技术处,本刊有删改)