

心力衰竭

硫氧还蛋白相互作用蛋白和炎症小体 3 在慢性心力衰竭中的应用价值*

钱少环¹ 李妙男¹ 汤阳¹ 康品方¹ 王洪巨¹

[摘要] 目的:分析硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)、炎症小体 3(NLRP3)与心力衰竭(心衰)患者再住院率、活动耐量间的关系。方法:入选患者分为对照组(60 例)、射血分数保留组(50 例)、射血分数中间组(50 例)和射血分数降低组患者(40 例)。检测各组患者血浆中 TXNIP、NLRP3、BNP 的表达水平;记录患者心脏彩超、6 min 步行试验结果。分析血清中 TXNIP、NLRP3 的表达水平是否和心脏功能、患者活动耐力和心衰的再入院率相关。结果:各组年龄和基础病史间无明显差异。随访期间随着射血分数的减低和患者活动耐力降低,血清中 TXNIP 和 NLRP3 的表达水平明显升高($P < 0.001$)。回归分析显示 TXNIP 和 NLRP3 是心衰患者再发住院的独立危险因素($P < 0.001$)。TXNIP 和 NLRP3 预测心衰患者再住院曲线下面积分别为 0.815、0.882。结论:TXNIP 和 NLRP3 的表达水平随射血分数和活动耐量的减低逐渐增加,TXNIP 和 NLRP3 是可用于心衰患者再入院的预测因素。

[关键词] 心力衰竭;再住院次数;硫氧还蛋白相互作用蛋白

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2024.04.010

[中图分类号] R541.6 **[文献标志码]** A

The application value of thioredoxin-interacting protein and inflammasome 3 in chronic heart failure

QIAN Shaohuan LI Miaonan TANG Yang KANG Pinfang WANG Hongju

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui, 233000, China)

Corresponding author: WANG Hongju, E-mail: zw61932@163.com

Abstract Objective: To analyze the roles of thioredoxin interacting protein(TXNIP) and inflammatory body 3(NLRP3) in patients with heart failure(CHF). **Methods:** The patients were divided into control group(60 cases), ejection fraction retention group(50 cases), intermediate ejection fraction group(50 cases) and reduced ejection fraction group(40 cases). The expression levels of TXNIP, NLRP3 and BNP in plasma were detected. The results of heart color ultrasound and 6 min walking test were recorded. The TXNIP and NLRP3 in serum were detected. **Results:** During the follow-up period, the expression levels of TXNIP and NLRP3 increased significantly with the decrease of ejection fraction and activity endurance($P < 0.001$). Regression analysis showed that TXNIP and NLRP3 were independent risk factors for rehospitalization in patients with heart failure($P < 0.001$). The area under curve of TXNIP and NLRP3 in ROC curve were 0.815 and 0.882, respectively. **Conclusion:** The expression levels of TXNIP and NLRP3 increased with the decrease of ejection fraction and activity tolerance, and TXNIP and NLRP3 could be used as predictors of readmission in patients with heart failure.

Key words heart failure; number of readmissions; thioredoxin-interacting protein

目前临床上各种药物和器械治疗心力衰竭(心

衰)仍具有局限性^[1]。同时,随着心衰的患者病程的持续发展,心衰患者心脏功能逐渐下降,住院次数逐年增加^[2]。因此,探寻心衰潜在的发病机制和预测手段,为规避心衰患者远期风险十分重要。

在心衰形成的过程中,氧化物的积累导致心脏产生慢性炎症反应,增加心肌纤维化和结构重塑^[3]。聚集的过氧化物可以引起硫氧还蛋白相互作用蛋白(TXNIP)活化,与炎症小体 3(NLRP3)介

*基金项目:国家自然科学基金(No:81970313);蚌埠医科大学自然科学基金(No:2023byzd074);安徽省临床医学研究转化专项(No:202304295107020086);安徽省教育厅自然科学研究重点项目(No:2022AH051477);蚌埠医科大学第一附属医院 2022 年度高新技术(No:2022050)

¹蚌埠医科大学第一附属医院心血管内科(安徽蚌埠, 233000)

通信作者:王洪巨, E-mail:zw61932@163.com

导并激活^[4-5]。NLRP3 促进炎症因子如白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 和焦孔素 D 的活化,导致细胞膜的破裂,形成焦亡反应^[6-7]。焦亡是氧化应激导致的一种炎症性细胞死亡方式,也已证明参与多种心血管疾病的发病过程。Liu 等^[8]发现尼可地尔通 TXNIP-NLRP3 信号通路抑制心肌焦亡,减轻冠状动脉微栓塞引起的心肌损伤。抑制 TXNIP-NLRP3 信号通路能抑制炎症因子堆积,减少心肌重塑^[9]。目前仍缺少关于 TXNIP、NLRP3 对患者心衰分级和再发影响的研究报道。

1 对象与方法

1.1 对象

筛选 2019 年 6 月—2022 年 8 月在蚌埠医科大学第一附属医院住院,明确诊断为慢性心衰的患者,共计 140 例,平均年龄(67.73 \pm 6.12)岁,女性 66 例。其中射血分数(EF)保留组(EF \geq 50%,HFpEF)50 例,平均年龄(68.16 \pm 6.12)岁;射血分数中间组(40% \leq EF $<$ 50%,HFmEF)50 例,平均年龄(67.06 \pm 7.00)岁;射血分数降低组(EF $<$ 40%,HFrEF)40 例,平均年龄(68.03 \pm 5.21)岁。同时筛选在我院就诊或体检的无心衰的患者作为对照组,纳入 60 例,平均年龄(66.33 \pm 6.28)岁。本次研究经过蚌埠医科大学第一附属医院伦理委员会批准同意(No:BYFY-2018KY23),所纳入的受试者均知情同意。

1.2 入选标准和排除标准

本次纳入的患者均满足《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》中慢性心衰诊断标准^[10],患者心衰

病程不短于 6 个月,同时排除各种原因导致的急性心衰患者。排除各种自身免疫性疾病、肿瘤、各种急性外伤、近 1 月内有手术史、脑卒中、结构性心脏病和肝肾功能异常患者。

1.3 患者相关指标的采集

收集患者空腹静脉血,离心机离心后,提取患者静脉血浆。并通过 ELISA 试剂盒检测患者静脉血浆中 TXNIP、NLRP3 指标的浓度。同时记录患者肝肾功能、血常规,血清中 C 反应蛋白(CRP)、低密度脂蛋白(LDL)、胆固醇、脑钠肽(BNP)的含量,左室射血分数(LVEF)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)的测量值。

1.4 患者随访

间隔 3 个月通过门诊及网络对患者进行 1 次随访。详细记录患者随访期间的用药和因心衰发作的再住院次数。同时根据患者病情,调整患者的药物治疗量,记录患者口服药物变化。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析。卡方检验用于分类变量的分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本信息

各组患者基础病史和肝肾功能未见明显差异。随着 EF 减低,患者口服螺内酯、沙库巴曲缬沙坦、达格列净的剂量逐渐增加($P < 0.001$)。具体见表 1。

表 1 患者的基本信息
 Table 1 Basic information of patients

项目	对照组(60 例)	HFpEF 组(50 例)	HFmEF 组(50 例)	HFrEF 组(40 例)	P	F/χ^2	MS
年龄/岁	66.33 \pm 6.28	68.16 \pm 6.12	67.06 \pm 7.00	68.03 \pm 5.21	0.390	1.01	38.98
女性	31(51.7)	23(46.0)	25(50.0)	18(45.0)	0.890	0.61	—
基础疾病							
高血压病	39(65.0)	31(62.0)	33(66.0)	22(55.0)	0.710	1.39	—
糖尿病	25(41.7)	24(53.3)	18(36.0)	16(40.0)	0.260	4.01	—
冠心病	26(43.3)	20(40.0)	21(42.0)	16(40.0)	0.890	0.17	—
心房颤动	21(42.0)	18(36.0)	18(36.0)	11(27.5)	0.570	2.04	—
口服药物							
螺内酯/(mg/d)	0	4.40 \pm 7.60	9.80 \pm 9.99	14.00 \pm 10.33	$<$ 0.001	30.47	1 849.00
美托洛尔/(mg/d)	6.33 \pm 15.06	9.50 \pm 14.39	20.33 \pm 18.81	18.41 \pm 15.67	$<$ 0.001	9.23	2 377.00
达格列净/(mg/d)	1.67 \pm 3.76	1.82 \pm 3.87	3.4 \pm 4.79	5.50 \pm 5.04	$<$ 0.001	7.68	144.20
沙库巴曲缬沙坦/(mg/d)	8.33 \pm 27.87	9.00 \pm 21.88	22.00 \pm 35.23	41.25 \pm 49.21	$<$ 0.001	9.32	6 548.00
白细胞/($\times 10^9/L$)	7.48 \pm 1.55	7.29 \pm 1.57	7.29 \pm 1.42	7.08 \pm 1.72	0.670	0.52	1.26
肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	60.14 \pm 48.54	61.80 \pm 12.27	65.27 \pm 18.64	61.45 \pm 15.94	0.440	0.90	251.00
ALT/(U/L)	35.64 \pm 6.29	34.93 \pm 5.64	35.34 \pm 5.57	34.79 \pm 6.21	0.880	0.22	7.69

注:ALT:谷丙转氨酶。

2.2 TXNIP/NLRP3 在不同组中的表达量

随着患者 EF 减低,患者 LVEDD、LVESD 逐渐增加($P < 0.001$),患者血浆中 TXNIP、NLRP3、BNP 的表达量逐渐上升,各组间存在明显差异($P < 0.001$)。见表 2。

2.3 TXNIP、NLRP3 与心衰活动耐力的关系

对所有患者进行 6 min 步行试验,结果显示步行 <150 m 的有 22 例,150~450 m 的有 75 例,>450 m 的有 43 例。结果显示随着步行距离的降低, TXNIP、NLRP3 表达量增加,差异有统计学意

义($P < 0.001$),但 BNP 无明显差异。见表 3。

2.4 TXNIP、NLRP3 在心衰再住院患者中表达

患者平均随访时间为(448.23±21.45) d。随访期间共计 43 例因心衰发作至医院行住院治疗。结果发现,发生心衰再住院患者首次采集的血清中, TXNIP、NLRP3、BNP 的表达量明显大于未发生再住院组的心衰患者($P < 0.001$)。见表 4。单因素 logistic 回归分析发现,患者血浆中 TXNIP、NLRP3、BNP 的表达量是心衰患者再住院的独立危险因素($P < 0.001$)。见表 5。

表 2 各组患血清及心脏彩超指标比较

Table 2 Comparison of serum indicators and cardiac color ultrasound indicators of patients in each group $\bar{X} \pm S$

指标	对照组(60 例)	HFpEF 组(50 例)	HFmEF 组(50 例)	HFrEF 组(40 例)	P	F	MS
TXNIP/(pg/mL)	32.24±5.78	44.58±7.92	51.50±7.95	60.90±11.57	<0.001	122.64	6628.00
NLRP3/(pg/mL)	33.79±7.76	39.97±7.64	51.35±8.47	56.53±7.92	<0.001	84.50	5336.00
LDL/(mmol/L)	2.29±0.47	2.30±0.43	2.41±0.53	2.34±0.36	0.510	0.77	0.16
胆固醇/(mmol/L)	4.09±0.64	4.03±0.55	4.07±0.49	4.06±0.67	0.940	0.13	0.05
CRP/(mg/L)	0.59±0.09	0.56±0.08	0.58±0.11	0.59±0.11	0.260	1.35	0.01
BNP/(pg/mL)	27.03±7.05	34.80±11.76	37.63±11.23	42.60±11.09	<0.001	20.38	2152.00
LVEDD/mm	46.45±1.29	46.71±1.47	47.32±1.50	48.55±1.78	<0.001	18.91	42.34
LVESD/mm	30.13±1.94	31.52±1.34	34.44±1.28	38.14±2.19	<0.001	198.73	585.40
LVEF/%	58.82±3.85	54.67±1.93	47.84±2.41	37.82±3.14	<0.001	491.91	4275.00

表 3 患者 6 min 步行试验中血浆 TXNIP、NLRP3 表达

Table 3 Expression levels of TXNIP and NLRP3 in the plasma of patients during the six-minute walking distance

pg/mL, $\bar{X} \pm S$

指标	<150 m(22 例)	150~450 m(75 例)	>450 m(43 例)	P	F	MS
TXNIP	56.18±8.82	49.27±9.97	44.05±10.07	0.001	11.32	1094.0
NLRP3	57.88±8.19	49.86±9.99	45.00±9.69	0.001	13.03	1211.0
BNP	53.28±21.32	47.60±15.62	45.17±15.33	0.180	1.76	480.1

表 4 再住院组和无再住院组比较

Table 4 Data between the readmission and the non-rehospitalization groups

$\bar{X} \pm S$

指标	再住院组(43 例)	未再住院组(97 例)	P	t
TXNIP/(pg/mL)	57.05±7.09	45.51±9.15	<0.001	8.090
NLRP3/(pg/mL)	58.24±6.83	44.54±9.06	<0.001	8.850
BNP/(pg/mL)	50.29±36.54	36.54±9.54	<0.001	7.650
LVEDD/mm	48.26±1.75	47.13±1.64	0.010	3.660
LVESD/mm	35.90±33.81	33.81±2.94	<0.001	3.860
LVEF/%	44.35±6.94	48.38±7.52	0.030	2.990
肌酐/(μ mol/L)	62.48±16.83	63.15±15.42	0.819	0.229
CRP/(mg/L)	0.58±0.12	0.58±0.09	0.922	0.098
LDL/(mmol/L)	2.32±0.40	2.25±0.45	0.340	0.950
总胆固醇/(mmol/L)	3.93±0.51	3.95±0.52	0.290	0.770

表 5 心衰再住院的单因素 logistic 回归分析
 Table 5 Univariate logistic regression analysis of rehospitalization in patients with heart failure

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
LVEDD	0.231	0.220	1.120	0.290	1.12	0.81~1.93
LVESD	0.132	0.214	0.379	0.538	1.16	0.75~1.74
LVEF	-0.090	0.074	0.016	0.901	0.92	0.86~1.15
BNP	0.140	0.030	28.080	<0.001	1.15	1.12~1.31
LDL	0.390	0.515	0.580	0.450	1.28	0.54~4.06
总胆固醇	-0.110	0.360	0.087	0.770	0.89	0.44~1.82
TXNIP	0.150	0.030	29.980	<0.001	1.16	1.14~1.29
NLRP3	0.201	0.030	35.060	<0.001	1.23	1.13~1.31

2.5 TXNIP、NLRP3 对心衰再住院的预测价值

ROC 曲线显示,血浆中 TXNIP、NLRP3、BNP 对心衰再入院预测的曲线下面积(AUC)分别为 0.815、0.882、0.883;灵敏度分别为 83.70%、88.4%、86.0%;特异度分别为 76.30%、77.32%、77.34%。具体见图 1。

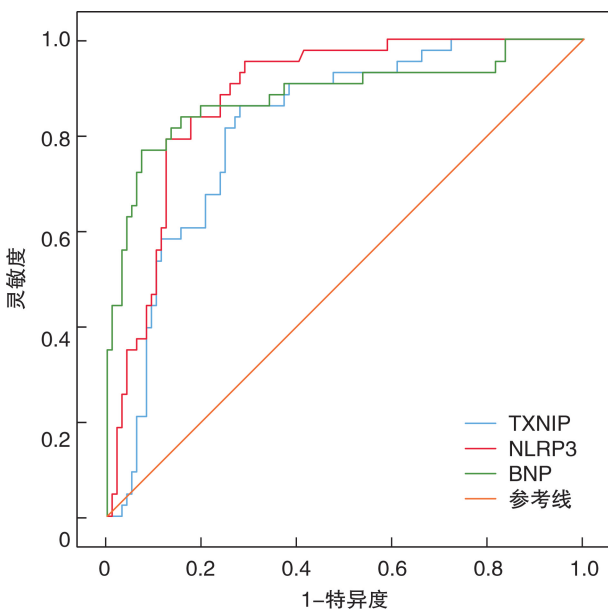


图 1 血浆中 TXNIP、NLRP3、BNP 预测心衰患者再入院的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of plasma TXNIP, NLRP3, and BNP in predicting readmission in heart failure

3 讨论

心衰作为一种慢性心脏退行性病变,严重影响着患者远期生活质量。随着心衰的发展,患者每年住院率和住院时间持续增加,这不仅给患者带来巨大的经济压力,也带来沉重的心理负担^[11]。研究显示相对同龄人群,心衰患者中抑郁和焦虑的发病人群明显增加^[12]。而且随着病情的进展,心衰人群中精神病症的发病率持续增加^[13]。因此,准确

地预测心衰患者严重程度和再住院风险,有利于心衰患者病情的精准防控。

心肌细胞的损伤被认为是由于心脏中的细胞凋亡所致。从机制上,ROS 积累以及随之而来的 NLRP3 炎性体激活和心肌细胞焦亡,对心肌造成不可逆的损伤,导致心肌纤维化程度增加^[14]。之前研究证实,随着心衰程度加重,心脏中炎症因子和细胞焦亡的数量也逐步上升,表明心肌细胞焦亡是导致心功能恶化的重要原因^[15]。本次研究中发现,随着心衰程度的增加,血浆中 TXNIP、NLRP3 的表达量同时增加。这表明 TXNIP-NLRP3 炎症小体通路的激活不仅参与心衰形成的过程,并且和心衰的发展过程密切相关。因此,靶向 TXNIP-NLRP3 炎症小体激活或阻断心肌焦亡是心衰的潜在治疗策略。之前研究发现,阻断心肌中 NLRP3 的表达可以延缓心肌细胞炎症因子的表达和心肌细胞的肥大^[16]。在本次研究中发现 TXNIP、NLRP3 的表达水平与心衰患者再住院率明显相关。因此,检测 TXNIP、NLRP3 的表达水平,可以有效地识别高危的再住院心衰人群,有助于从以疾病为中心的模式转变为针对患者量身定制的治疗策略,确保更精准的药物剂量、更好的资源分配,最重要的是提高患者的生活质量^[17]。随着心衰程度的增加,心肌细胞间炎症微环境程度和心脏结构重塑性增加。而 NLRP3 表达的降低能减缓心脏舒张功能的减退和预防心室重构^[18]。这解释了 TXNIP、NLRP3 的表达增加,心衰的程度和再住院的风险也随之增加的原因所在。表明 TXNIP、NLRP3 的表达量在识别心脏重塑和心衰预后恶化方面具有重要的作用。

另一方面,有研究提示纽约心功能分级 III 级的心衰患者中,活动耐力与老年患者的病死率呈负相关^[19]。证据表明 6 min 步行试验距离的减低与心衰患者的心衰远期预后、病死率密切相关^[20]。因此,临床中多用 6 min 步行试验评估心衰患者的活动耐量及远期预后。本次研究中随着心衰患者步

行距离的缩短,血浆中 TXNIP、NLRP3 的表达水平随之增加。这表明血浆中 TXNIP、NLRP3 的表达水平可以有效反映患者的活动耐量,而且对心衰患者的远期预后也具有预测价值。综上,本次研究证实血浆中 TXNIP、NLRP3 的表达量可以用于评估患者心脏功能状态,评估心衰患者再入院风险和活动耐量。为综合评估心衰患者状态提供科学的方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Pagel PS, Tawil JN, Boettcher BT, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: A comprehensive review and update of diagnosis, pathophysiology, treatment, and perioperative implications[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021, 35(6):1839-1859.
- [2] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: executive summary[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17):1757-1780.
- [3] Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of heart failure[J]. *Compr Physiol*, 2015, 6(1):187-214.
- [4] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41:301-316.
- [5] Zheng Y, Xu L, Dong N, et al. NLRP3 inflammasome: the rising star in cardiovascular diseases[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:927061.
- [6] Wang C, Yang T, Xiao J, et al. NLRP3 inflammasome activation triggers gasdermin D-independent inflammation[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(64):eabj3859.
- [7] Paik S, Kim JK, Silwal P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5):1141-1160.
- [8] Liu Y, Shu J, Liu T, et al. Nicorandil protects against coronary microembolization-induced myocardial injury by suppressing cardiomyocyte pyroptosis via the AMPK/TXNIP/NLRP3 signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 936:175365.
- [9] Chen ZQ, Zhou Y, Chen F, et al. miR-200a-3p attenuates coronary microembolization-induced myocardial injury in rats by inhibiting TXNIP/NLRP3-mediated cardiomyocyte pyroptosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:693257.
- [10] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(10):760-789.
- [11] G-CHF Investigators, Joseph P, Roy A, et al. Global variations in heart failure etiology, management, and outcomes[J]. *JAMA*, 2023, 329(19):1650-1661.
- [12] Rashid S, Gulfam A, Noor TA, et al. Anxiety and depression in heart failure: an updated review[J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(11):101987.
- [13] Sreenivasan J, Khan MS, Ochani RK, et al. Major depression and anxiety among patients hospitalized with heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 142:153-155.
- [14] 王敢, 钟江华. NLRP3 炎性小体在慢性心力衰竭中的作用与机制[J]. *临床心血管病杂志*, 2023, 39(8):591-596.
- [15] Del Buono MG, Crea F, Versaci F, et al. NLRP3 Inflammasome: a new promising therapeutic target to treat heart failure[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 77(2):159-161.
- [16] Ma Q, Wang M, Li L, et al. Jieduquyudecoction mitigates monocrotaline-induced right-sided heart failure associated with pulmonary artery hypertension by inhibiting NLRP3 inflammasome in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 313:116556.
- [17] Zhang X, Yao Y, Zhang Y, et al. Prognostic value of patient-reported outcomes in predicting 30 day all-cause readmission among older patients with heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(5):2840-2850.
- [18] Cheng X, Zhao H, Wen X, et al. NLRP3-inflammasome inhibition by MCC950 attenuates cardiac and pulmonary artery remodeling in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Life Sci*, 2023, 333:122185.
- [19] Kayhan Kocak FO, Sahin S, Taşkıran E, et al. Frequency and risk factors of re-hospitalization in geriatric inpatient wards: a multicenter retrospective analysis[J]. *Exp Aging Res*, 2023, 49(1):70-82.
- [20] Ritti-Dias RM, Quintella B. The Six-Minute Step Test as an Alternative for Functional Capacity Assessment in Patients with Cardiovascular Diseases[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116(5):896-897.

(收稿日期:2023-12-03)