

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.15.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240430.1020.004\(2024-04-30\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240430.1020.004(2024-04-30))

TXNIP、NLRP3 在冠状动脉粥样硬化斑块中的表达情况及其与冠心病猝死的关系*

汪家文¹, 杨林¹, 闵海^{1,2}, 王玉¹, 杨丽¹, 陈再翠¹, 戴佳琳¹, 杨小蓉¹, 王杰^{1△}

(1. 贵州医科大学法医学院/法医司法鉴定中心, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学生物与工程学院/健康医药现代产业学院, 贵阳 550025)

[摘要] **目的** 探讨 TXNIP、NLRP3 在冠状动脉粥样硬化斑块中的表达及其与斑块继发病变、冠心病猝死的关系。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 3 月贵州医科大学法医司法鉴定中心经尸体解剖提取的 105 例心脏冠状动脉标本及来源者相关资料。根据冠状动脉有无硬化斑块将其分为无病变组($n=20$)和斑块组($n=85$), 再根据冠状动脉是否存在继发病变及其是否为冠心病猝死案例将斑块组分为非冠心病猝死组($n=25$)、冠心病猝死无继发病变组($n=30$)和冠心病猝死合并继发病变组($n=30$)。苏木素-伊红(HE)染色制片及利用 IPP6.0 图像分析软件测量冠状动脉内膜及病灶厚度、纤维帽厚度、坏死灶厚度及管腔狭窄程度。免疫组织化学法、Western blot 和实时荧光定量逆转录-PCR(qRT-PCR)检测冠状动脉 TXNIP、NLRP3 分布特点及表达情况。**结果** 与无病变组比较, 其余 3 组内膜及病灶厚度、纤维帽厚度、坏死灶厚度更厚, 管腔狭窄程度更高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与冠心病猝死无继发病变组比较, 冠心病猝死合并继发病变组内膜及病灶厚度、坏死灶厚度更厚, 管腔狭窄程度更高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。无病变组冠状动脉管壁未见 TXNIP、NLRP3 蛋白表达。非冠心病猝死组 TXNIP、NLRP3 蛋白强阳性表达率为 40.0%、36.0%, 弱阳性表达率为 32.0%、36.0%, 较弱阳性表达率为 28.0%、28.0%; 冠心病猝死无继发病变组强阳性表达率为 50.0%、43.3%, 较强阳性表达率为 33.3%、36.7%, 弱阳性表达率为 16.7%、20.0%; 冠心病猝死合并继发病变组强阳性表达率为 73.3%、76.7%, 较强阳性表达率为 26.7%、23.3%。冠心病猝死合并继发病变组冠状动脉 TXNIP、NLRP3 蛋白、mRNA 表达水平高于其余 3 组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。冠状动脉斑块内 TXNIP 与 NLRP3 表达的吸光度值、蛋白及 mRNA 水平呈正相关($P<0.05$)。TXNIP、NLRP3 表达水平与内膜及病灶厚度呈正相关, 与纤维帽厚度呈负相关($P<0.05$); 冠状动脉坏死灶厚度与 TXNIP、NLRP3 呈正相关($P<0.05$)。**结论** TXNIP、NLRP3 可作为冠心病猝死的诊断指标。

[关键词] 冠状动脉粥样硬化; 斑块; 猝死; TXNIP; NLRP3; 诊断

[中图分类号] R541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)15-2284-07

Expression of TXNIP, NLRP3 in coronary atherosclerotic plaque and their relationship with sudden death of coronary heart disease*

WANG Jiawen¹, YANG Lin¹, MIN Hai^{1,2}, WANG Yu¹, YANG Li¹,

CHEN Zaichui¹, DAI Jialin¹, YANG Xiaorong¹, WANG Jie^{1△}

(1. School of Forensic Medicine/Forensic Judicial Appraisal Center of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. School of Biology and Engineering of Guizhou Medical University/School of Health Medicine Modern Industry, Guiyang, Guizhou 550025, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of TXNIP and NLRP3 in atherosclerotic plaque of coronary artery and their relationship with secondary lesion of plaque and sudden death of coronary heart disease. **Methods** A total of 105 cases of cardiac coronary samples extracted from autopsy anatomy and related data in the Forensic Judicial Appraisal Center of Guizhou Medical University from January 2019 to March 2022 were analyzed retrospectively. They were divided into the non-lesion group ($n=20$) and plaque group ($n=85$) according to whether or not having harden plaque in coronary artery. Then the plaque group was divided into

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82060340); 贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2023]一般 330); 贵州省普通高等学校青年科技人才成长项目(黔教合 KY 字[2021]157); 国家级大学生创新创业训练项目(202210660025); 山东省高校证据鉴识重点实验室开放课题(2018KFKT6)。△ 通信作者, E-mail: Wj6400@gmc.edu.cn。

the non-coronary heart disease sudden death group ($n=25$), coronary heart disease sudden death without secondary lesion group ($n=30$) and coronary heart disease sudden death complicating secondary lesion group ($n=30$). The hematoxylin-eosin (HE) dyed section was prepared. The IPP6.0 image analysis software was used to measure the thickness of coronary intima and lesion, the thickness of fibrous cap, the thickness of necrotic lesion and the degree of lumen stenosis. Immunohistochemical method, Western blot and real-time fluorescent quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR) were used to detect the distribution characteristics and expression levels of TXNIP and NLRP3 in coronary arteries. **Results** Compared with the non-lesion group, the thickness of the intima, lesion, fibrous cap and necrosis lesion in the other three groups was thicker, the stenosis degree of lumen was higher, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the coronary heart sudden death without secondary lesion group, the thickness of the intima, lesion and necrose lesion in the coronary heart disease sudden death complicating secondary lesion group was thicker, the necrosis degree of lumen was higher, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The TXNIP and NLRP3 proteins expressions were not seen in the coronary arterial wall of the no-lesion group. The strong positive expression rates of TXNIP and NLRP3 in the non-coronary sudden death group were 40.0% and 36.0%, the weak positive expression rates were 32.0% and 36.0%, and the weaker positive expression rates were 28.0% and 28.0%. The strong positive expression rates in the coronary heart disease sudden death without secondary lesion group were 50.0% and 43.3%, the stronger positive expression rates were 33.3% and 36.7%, and the weak positive expression rates were 16.7% and 20.0%; the strong positive expression rates in the coronary heart disease sudden death complicating secondary lesion group were 73.3% and 76.7%, the stronger positive expression rates were 26.7% and 23.3%. The coronary artery TXNIP and NLRP3 protein and mRNA levels in the coronary heart disease sudden death complicating secondary lesion group were higher than those in the other three groups with statistical difference ($P<0.05$). TXNIP in coronary arterial plaque was positively correlated with the absorbance value of NLRP3 expression absorbance value, protein and mRNA expression level ($P<0.05$). The TXNIP and NLRP3 expression levels were positively correlated with the intima and lesion thickness, and negatively correlated with the fibrous cap thickness ($P<0.05$). The necrosis lesion area of coronary artery was positively correlated with the TXNIP and NLRP3 ($P<0.05$). **Conclusion** TXNIP and NLRP3 could serve as the diagnostic indicators of coronary heart disease sudden death.

[**Key words**] coronary atherosclerosis; plaque; sudden death; TXNIP; NLRP3; diagnosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是一种严重威胁生命安全的心血管系统疾病,也是心源性猝死中最常见的疾病。研究表明,冠心病及其猝死的发生与动脉粥样硬化斑块的不稳定性密切相关,而炎症反应是影响斑块稳定性的重要因素^[1-5]。NLRP3、TXNIP 作为炎症小体和激活炎症介质释放的炎症因子^[6-7],在冠状动脉斑块不稳定性中的作用及 TXNIP 对其影响及机制仍有待阐明。本研究选取冠心病案例,检测其冠状动脉斑块内 TXNIP 及 NLRP3 表达水平,并分析其与斑块结构的关系,探讨 TXNIP、NLRP3 与斑块稳定性及冠心病性猝死(因冠心病为根本原因/主要原因导致的猝死)的关系,为阐明冠心病性猝死机制提供新的依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2022 年 3 月贵州医科大学法医司法鉴定中心经尸体解剖提取的 105 例心脏冠状动脉标本及相关资料。纳入标准:常温保存 24 h 以内或冰冻保存 5 d 以内解剖的尸体。排除标准:

(1)败血症、毒血症等感染性疾病;(2)其他心脏疾病;(3)心脏标本被腐败、自溶破坏。心脏标本来源死者的死亡原因确定方式如下,2 名鉴定人通过系统尸体解剖、组织学检查、毒化检验和/或其他检验,结合案情提出死者死因意见,1 名授权签字人审核认可。

1.2 方法

1.2.1 研究分组

根据冠状动脉有无粥样硬化斑块将其分为无病变组($n=20$)和斑块组($n=85$),再根据是否为冠心病猝死案例和冠状动脉是否存在继发病变将斑块组分为非冠心病猝死组(有斑块但无血栓形成、斑块破裂、斑块内出血等继发病变, $n=25$)、冠心病猝死无继发病变组(有斑块但无血栓形成、斑块破裂、斑块内出血等继发病变, $n=30$)和冠心病猝死合并继发病变组(有斑块且有血栓形成、斑块破裂、斑块内出血等继发病变任意一种, $n=30$)。

1.2.2 苏木素-伊红(HE)染色观察血管组织形态学

将 4%多聚甲醛固定的冠状动脉石蜡包埋切片,HE 染色,镜下观察,经 IPP6.0 图像分析软件测得冠

状动脉形态学指标如下,内膜及病灶厚度、纤维帽厚度、斑块内坏死灶厚度、管腔狭窄程度^[1]。

1.2.3 Western blot 检测冠状动脉/斑块 TXNIP、NLRP3 蛋白表达水平

取冰冻保存的冠状动脉组织匀浆,裂解、离心后提取上清液,用紫外分光光度计(美国 Thermo Fisher 公司)测量蛋白浓度,行 10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE),聚偏二氟乙烯(PVDF)膜转膜,封闭。TXNIP 兔单克隆(浓度 1:1 000,英国 Abcam 公司)、NLRP3 兔多克隆(浓度 1:300,英国 Abcam 公司)及 β -actin 鼠单克隆(浓度 1:2 000,美国 Abbkine 公司)一抗孵育过夜,洗膜后加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔 IgG(浓度 1:10 000,美国 Thermo 公司),充分洗膜,加 Bio-Rad 曝光液后显影。采用 Image J 软件分析条带的灰度值, β -actin 为内参。结果为重复以上 3 次独立实验。

1.2.4 免疫组织化学检测血管病灶 TXNIP、NLRP3 蛋白表达情况

将 4%多聚甲醛固定的冠状动脉组织常规石蜡包埋 4 μ m 切片,脱蜡,水化。加入 3% H_2O_2 ,室温避光封闭 10 min 以消除内源性过氧化物酶,高压热修复抗原。TXNIP 兔单克隆(浓度 1:1 000)、NLRP3 兔多克隆(浓度 1:300)为一抗,磷酸盐缓冲液(PBS)为阴性对照,4 $^{\circ}C$ 孵育过夜。PBS 冲洗后加入 HRP 标记的羊抗小鼠/兔 IgG(中国中杉金桥生物技术有限公司)二抗,室温孵育 40 min,DAB 显色 2 min,苏木素复染 10 min 后脱水、封片。显微镜下观察 TXNIP、NLRP3 阳性表达细胞的位置及强度,40 $\times$ 镜下选取 5 个视野拍照,计算吸光度值,即吸光度值=阳性表达

吸光度值/测量总面积吸光度值,重复测量 3 次取平均值。

1.2.5 实时荧光定量逆转录-PCR(qRT-PCR)测定血管组织 TXNIP、NLRP3 mRNA 表达水平

采用一步法 TRIzol(美国 Invitrogen 公司)试剂提取冰冻保存的冠状动脉组织总 RNA,用紫外分光光度计对 RNA 进行定量并进行逆转录(日本宝生物公司)得到 cDNA。与 SYBR[®] Select Master Mix 试剂(美国 Applied Biosystems 公司)和引物配制成混合液,在 7500 Fast 实时荧光定量 PCR 仪(美国 Applied Biosystems 公司)上测量 Ct 值,计算靶基因的转录水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用单因素方差分析;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;二元 logistic 回归分析危险因素;采用 Pearson 或 Spearman 检验分析相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠状动脉的病理学变化

无病变组冠状动脉管壁薄,内膜、中膜、外膜各层厚度均匀。非冠心病猝死组管壁局部轻度增厚、管腔轻度变窄。冠心病猝死无继发病变组管壁增厚更明显,管腔轻或中度狭窄,内膜下见纤维帽形成,其下见粥样坏死灶,周边淋巴细胞等炎症细胞散在浸润。冠心病猝死合并继发病变组管壁偏心性增厚,管腔严重狭窄,纤维帽厚薄不一,病灶内可见钙化、斑块内出血、破裂及血栓形成等继发性改变,见图 1。

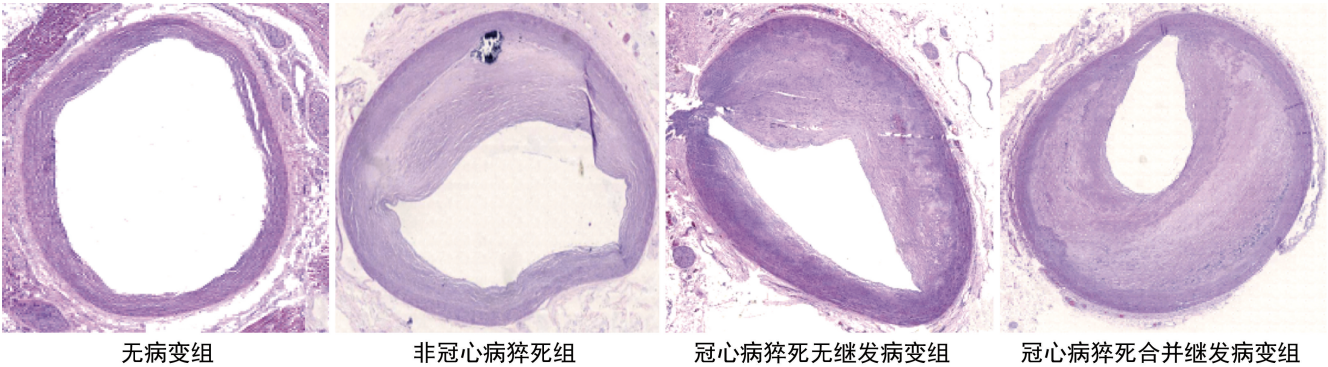


图 1 冠状动脉的病理学变化(HE 染色,100 $\times$)

2.2 冠状动脉形态学指标分析

与无病变组比较,其余 3 组内膜及病灶厚度、纤维帽厚度、坏死灶厚度更厚,管腔狭窄程度更高,差异有统计学意义($P<0.05$)。与冠心病猝死无继发病变组比较,冠心病猝死合并继发病变组内膜及病灶厚度、坏死灶厚度更厚,管腔狭窄程度更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 冠状动脉组织 TXNIP、NLRP3 蛋白表达水平

Western blot 结果显示,4 组 TXNIP、NLRP3 蛋白表达水平逐渐升高,且冠心病猝死合并继发病变组水平最高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图 2。

2.4 斑块内 TXNIP、NLRP3 蛋白表达情况

免疫组织化学结果显示,无病变组冠状动脉管壁未见 TXNIP、NLRP3 蛋白表达。非冠心病猝死组 TXNIP、NLRP3 蛋白强阳性表达率为 40.0%、36.0%,弱阳性表达率为 32.0%、36.0%,较弱阳性表

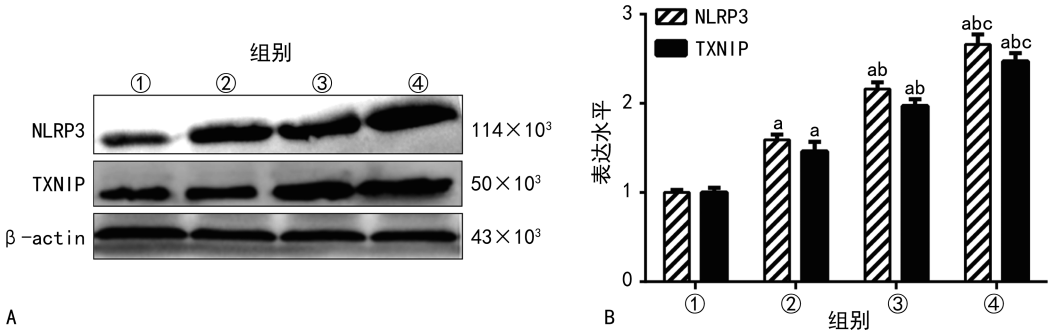
达率为 28.0％、28.0％；冠心病猝死无继发病变组强阳性表达率为 50.0％、43.3％，较强阳性表达率为 33.3％、36.7％，弱阳性表达率为 16.7％、20.0％；冠心病猝死合并继发病变组强阳性表达率为 73.3％、76.7％，较强阳性表达率为 26.7％、23.3％。阳性表

达主要分布在病灶的肩部及底部，表现为淋巴细胞等炎症细胞呈棕褐色或棕黄色至淡黄色着色。4 组 TX-NIP、NLRP3 阳性表达水平逐渐升高，且冠心病猝死合并继发病变组最高，差异有统计学意义($P<0.05$)，见图 3、表 2。

表 1 冠状动脉粥样硬化斑块形态学指标分析($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	内膜及病灶厚度 (mm)	纤维帽厚度 (mm)	坏死灶厚度 (mm)	管腔狭窄程度 (%)
无病变组	20	1.13±0.40	0	0	0
非冠心病猝死组	25	3.99±0.64 ^a	1.99±0.47 ^a	3.39±0.62 ^a	43.92±0.07 ^a
冠心病猝死无继发病变组	30	5.86±0.41 ^{ab}	3.58±0.63 ^{ab}	5.12±0.41 ^{ab}	62.48±0.12 ^a
冠心病猝死合并继发病变组	30	7.80±1.94 ^{abc}	4.95±0.58 ^{ab}	8.11±1.51 ^{abc}	81.61±0.11 ^{abc}
<i>P</i>		0.005	0.012	0.003	0.008

^a: $P<0.05$,与无病变组比较;^b: $P<0.05$,与非冠心病猝死组比较;^c: $P<0.05$,与冠心病猝死无继发病变组比较。



A:Western blot 检测各组冠状动脉组织中 TXNIP、NLRP3 蛋白表达情况;B:各组 TXNIP、NLRP3 蛋白表达水平比较,以 β -actin 为参照;①:无病变组;②:非冠心病猝死组;③:冠心病猝死无继发病变组;④:冠心病猝死合并继发病变组;^a: $P<0.05$,与无病变组比较;^b: $P<0.05$,与非冠心病猝死组比较;^c: $P<0.05$,与冠心病猝死无继发病变组比较。

图 2 各组冠状动脉组织中 TXNIP、NLRP3 蛋白表达情况

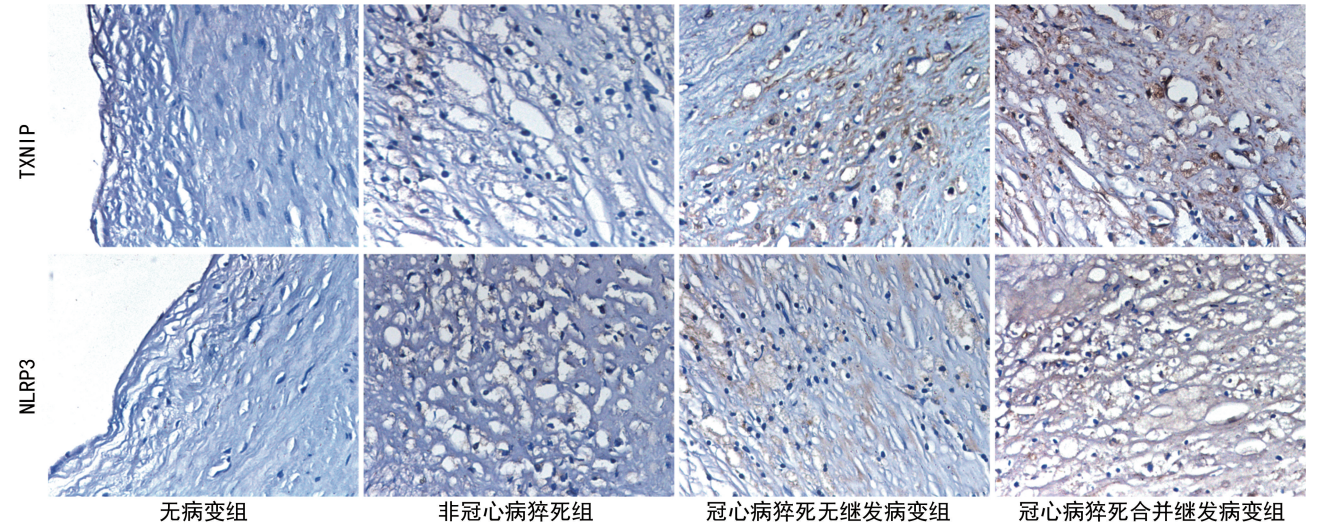


图 3 冠状动脉粥样硬化斑块病灶内 TXNIP、NLRP3 表达情况(免疫组织化学染色,400×)

表 2 各组冠状动脉病灶 TXNIP、NLRP3 表达水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	TXNIP	NLRP3
无病变组	20	0.000 2±0.000 1	0.000 2±0.000 1
非冠心病猝死组	25	0.002 1±0.000 8 ^a	0.003 1±0.000 5 ^a
冠心病猝死无继发病变组	30	0.011 8±0.001 2 ^{ab}	0.011 7±0.000 7 ^{ab}

续表 2 各组冠状动脉病灶 TXNIP、NLRP3 表达水平($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	TXNIP	NLRP3
冠心病猝死合并继发病变组	30	0.049 3±0.005 9 ^{abc}	0.046 6±0.010 7 ^{abc}
<i>P</i>		0.012	0.015

^a:*P*<0.05,与无病变组比较;^b:*P*<0.05,与非冠心病猝死组比较;^c:*P*<0.05,与冠心病猝死无继发病变组比较。

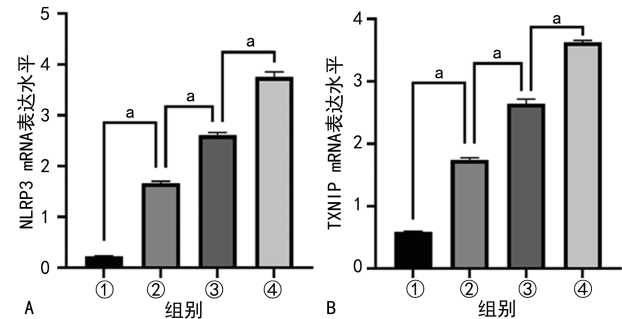
2.5 冠状动脉组织 TXNIP、NLRP3 mRNA 表达水平

qRT-PCR 结果表明,4 组 TXNIP、NLRP3 mRNA 表达水平逐渐升高,且冠心病猝死合并继发病变组最高,差异有统计学意义(*P*<0.05),见图 4。

2.6 冠状动脉中 TXNIP、NLRP3 表达水平的相关性分析

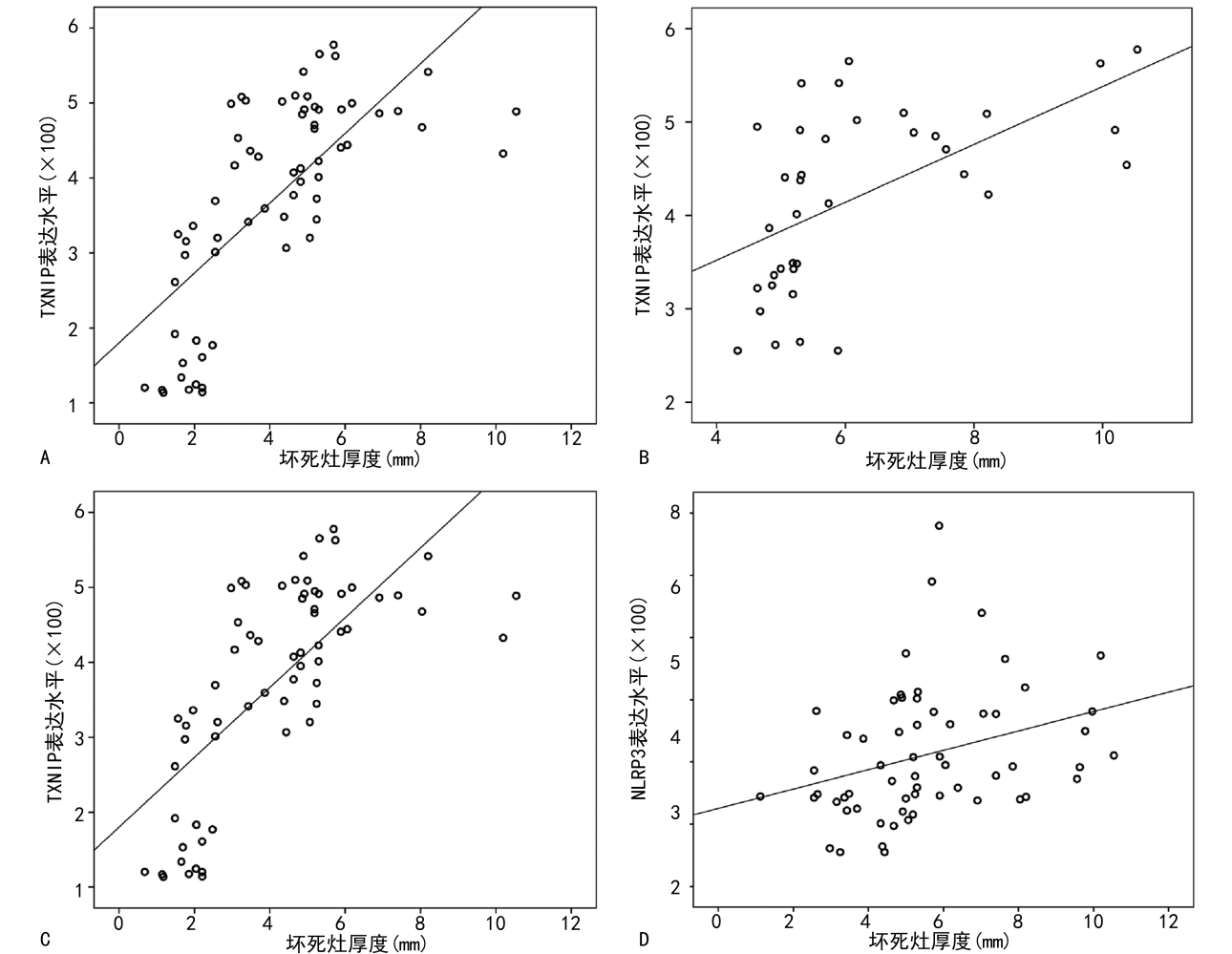
冠状动脉斑块内 TXNIP 与 NLRP3 表达的吸光度值呈正相关(*r*=0.931,*P*<0.001),与 NLRP3 蛋白表达水平呈正相关(*r*=0.992,*P*<0.001),与 NLRP3 mRNA 表达水平呈正相关(*r*=0.998,*P*<0.001)。TXNIP、NLRP3 表达水平与内膜及病灶厚度呈正相关,与纤维帽厚度呈负相关(*P*<0.05);冠状动脉坏死灶厚度与 TXNIP、NLRP3 呈正相关(*P*<

0.05),见图 5、表 3。



A:各组 TXNIP mRNA 表达水平比较;B:各组 NLRP3 mRNA 表达水平比较;①:无病变组;②:非冠心病猝死组;③:冠心病猝死无继发病变组;④:冠心病猝死合并继发病变组;^a:*P*<0.05。

图 4 各组冠状动脉组织中 TXNIP、NLRP3 mRNA 表达情况



A:非冠心病猝死组 TXNIP 表达水平(×100)与坏死灶厚度相关性散点图;B:冠心病猝死合并继发病变组 TXNIP 表达水平(×100)与坏死灶厚度相关性散点图;C:非冠心病猝死组 NLRP3 表达水平(×100)与坏死灶厚度相关性散点图;D:冠心病猝死合并继发病变组 NLRP3 表达水平(×100)与坏死灶厚度相关性散点图。

图 5 TXNIP、NLRP3 表达水平与坏死灶厚度的相关性散点图

表 3 冠状动脉病灶内 TXNIP、NLRP3 表达水平
与各结构参数的相关性分析(*r*)

项目	TXNIP	NLRP3	坏死灶厚度
内膜及病灶厚度	0. 801 ^a	0. 675 ^a	
纤维帽厚度	−0. 460 ^a	−0. 435 ^a	
非冠心病猝死组 TXNIP			0. 710 ^a
冠心病猝死合并继发病变组 TXNIP			0. 569 ^a
非冠心病猝死组 NLRP3			0. 640 ^a
冠心病猝死合并继发病变组 NLRP3			0. 315 ^a

^a:*P*<0. 05。

3 讨 论

动脉粥样硬化是一种发生在动脉管壁的慢性炎症性疾病^[8],其具有脂质沉积、白细胞浸润和血管平滑肌细胞增殖^[9-10]等特征,早期致动脉粥样硬化炎症通路的慢性失调可能导致先天性和适应性免疫反应的激活,从而影响内皮细胞、血小板和动脉壁的功能^[11]。

TXNIP 作为 Trx 的内源性抑制剂,在体内各器官和细胞中广泛表达。研究发现,抑制 Trx 的活性,能破坏细胞内氧化还原平衡、诱导氧化应激^[12]。TXNIP 在血管炎症和动脉粥样硬化的发展中也具有重要作用,如 TXNIP 消融可降低血管平滑肌细胞中的氧化应激,而缺乏 TXNIP 可减弱血管平滑肌细胞中氧化应激的炎症反应,导致巨噬细胞与血管平滑肌细胞的黏附明显减少、ApoE 敲除小鼠的动脉粥样硬化发生等^[13]。也有研究表明, TXNIP 表达升高可导致血管内皮损伤^[14]。本研究从尸检心脏标本中发现,动脉粥样硬化患者的冠状动脉组织中 TXNIP 蛋白及 mRNA 高表达,发生冠心病猝死者升高,且合并继发病变者蛋白水平升高更明显,提示 TXNIP 可能与动脉粥样硬化的发生、发展及冠心病猝死有关。

NLRP3 炎症小体在动脉粥样硬化中起着重要作用^[15],还可以通过激活炎症通路加重动脉粥样硬化^[16],同时,NLRP3 炎症小体的活化可以介导血管平滑肌表型转化对动脉粥样硬化产生不利影响^[17]。特异性地抑制 NLRP3 炎症小体可以抑制糖尿病相关的动脉粥样硬化,减少斑块形成,增加斑块稳定性^[18]。此外,NLRP3 及其信号通路在人颈动脉粥样硬化斑块中也呈高表达^[19],提示 NLRP3 及其信号通路与斑块易感性及斑块稳定性密切相关。本研究结果发现,冠心病猝死及合并继发病变者明显高于无继发病变者,提示 NLRP3 炎症小体不但参与动脉粥样硬化的发生、发展,且与冠心病猝死的发生密切相关。

目前,NLRP3 炎症小体的激活主要依赖于 NLRP3 和 pro-白细胞介素(IL)-1β 上调所需的引发信号及触发组装成 NLRP3 炎症体复合物的第二信号^[20]。

PAMPs、DAMPs 和多种病原体等均可激活 NLRP3^[21-22],TXNIP-NLRP3 通路的激活被认为是导致内皮损伤的原因之一^[23],也可使巨噬细胞向不同表型转化^[24]。巨噬细胞的表型转化提示机体的炎症状态,这可能是 NLRP3 炎症小体导致动脉粥样硬化加重的机制之一。本研究表明, TXNIP 与 NLRP3 的表达水平呈正相关,提示 TXNIP 可能促进 NLRP3 炎症小体的表达,加强病灶中的炎症反应。

动脉粥样硬化病灶中炎症介质的释放可以使细胞外基质分解加强,发生凋亡和坏死的平滑肌细胞数量增多,纤维组织减少,致使病灶的纤维帽变薄,加速斑块裂隙,从而促进病变的进展及坏死灶的扩大,使斑块的稳定性下降,促进其破裂、出血等继发病变的发生,更甚者导致猝死^[25-26]。本研究发现,冠心病猝死者或合并继发病变者病灶内 TXNIP 与 NLRP3 表达与内膜及病灶厚度和坏死灶厚度呈正相关,而与纤维帽厚度呈负相关,因大脂质核心和薄纤维帽的斑块为不稳定斑块^[27],提示 TXNIP 与 NLRP3 表达增加可使斑块失去稳定性,致使冠心病患者猝死风险增加。

综上所述, TXNIP、NLRP3 的表达水平与动脉粥样硬化继发病变及冠心病猝死发生密切相关,可作为冠心病猝死的参考诊断指标,为法医病理心源性猝死相关的死因鉴定提供了新的思路。

参考文献

[1] WANG Y,SUN XY,XIA B,et al. The role of OX40L and ICAM-1 in the stability of coronary atherosclerotic plaques and their relationship with sudden coronary death[J]. BMC Cardiovasc Disord,2019,19(1):272.

[2] YAMAMOTO H,KONISHI A,SHINKE T,et al. The impact of vildagliptin on the daily glucose profile and coronary plaque stability in impaired glucose tolerance patients with coronary artery disease:VOGUE-A multicenter randomized controlled trial[J]. BMC Cardiovasc Disord,2021,21(1):92.

[3] 汪家文,朱安娥,吴君,等. 线粒体动力学/自噬与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究进展[J]. 现代医药卫生,2022,38(19):3318-3325.

[4] MARSCHE G L P. Plaque inflammation and lesion development vary fundamentally between different vascular sites[J]. J Am Heart Assoc, 2015,4(2):e001800.

[5] 赵洋,黄永,唐丽寒,等. 维持性血液透析患者致颈动脉粥样硬化相关影响因素分析[J]. 重庆医学,2023,52(20):3071-3076.

- [6] XU J, NUNEZ G. The NLRP3 inflammasome: activation and regulation[J]. *Trends Biochem Sci*, 2023, 48(4): 331-344.
- [7] CHOI E H, PARK S J. TXNIP; a key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target[J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(7): 1348-1356.
- [8] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 56.
- [9] SANDESARA P B, VIRANI S S, FAZIO S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(2): 537-557.
- [10] ZHA Y, ZHUANG W, YANG Y, et al. Senescence in vascular smooth muscle cells and atherosclerosis[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 910580.
- [11] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [12] PAN M, ZHANG F, QU K, et al. TXNIP; a double-edged sword in disease and therapeutic outlook[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 7805115.
- [13] BYON C H, HAN T, WU J, et al. Txnip ablation reduces vascular smooth muscle cell inflammation and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 313-321.
- [14] 张雯, 张嫩玲, 张彦燕, 等. 基于 TXNIP 信号通路调控的艳山姜挥发油对高糖诱导血管内皮细胞损伤的保护作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(13): 21-27.
- [15] HOSEINI Z, SEPAHVAND F, RASHIDI B, et al. NLRP3 inflammasome: its regulation and involvement in atherosclerosis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(3): 2116-2132.
- [16] TAKAHASHI M. NLRP3 inflammasome as a key driver of vascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(2): 372-385.
- [17] BURGER F, BAPTISTA D, ROTH A, et al. NLRP3 inflammasome activation controls vascular smooth muscle cells phenotypic switch in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 340.
- [18] SHARMA A, CHOI J S Y, STEFANOVIC N, et al. Specific NLRP3 inhibition protects against diabetes-associated atherosclerosis[J]. *Diabetes*, 2021, 70(3): 772-787.
- [19] SHI X, XIE W L, KONG W W, et al. Expression of the NLRP3 inflammasome in carotid atherosclerosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(11): 2455-2466.
- [20] PAIK S, KIM J K, SILWAL P, et al. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(5): 1141-1160.
- [21] CHEN M Y, YE X J, HE X H, et al. The signaling pathways regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1229-1245.
- [22] BAI D, DU J, BU X, et al. ALDOA maintains NLRP3 inflammasome activation by controlling AMPK activation[J]. *Autophagy*, 2022, 18(7): 1673-1693.
- [23] YAN Y R, ZHANG L, LIN Y N, et al. Chronic intermittent hypoxia-induced mitochondrial dysfunction mediates endothelial injury via the TXNIP/NLRP3/IL-1 β signaling pathway[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 165: 401-410.
- [24] JUAN C X, MAO Y, CAO Q, et al. Exosome-mediated pyroptosis of miR-93-TXNIP-NLRP3 leads to functional difference between M1 and M2 macrophages in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(10): 4786-4799.
- [25] KHAN A W, PANENI F, JANDELEIT-DAHMK A M. Cell-specific epigenetic changes in atherosclerosis[J]. *Clin Sci*, 2021, 135(9): 1165-1187.
- [26] ALLAHVERDIAN S, CHAABANE C, BOUKAIS K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(4): 540-550.
- [27] ABDULSALAM M, FENG J. The composition of vulnerable plaque and its effect on arterial waveforms[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2021, 119: 104491.