·论著·

血清FOXO3和TXNIP对老年PCI术后患者发生主要心血管不良事件的预测价值

谢立新，李桂娇
（南宁市第三人民医院心内科二区，南宁 530003）

摘要 目的 探讨血清叉头框蛋白O3（FOXO3）和硫氧还蛋白相互作用蛋白（TXNIP）对老年冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD）经皮冠状动脉介入治疗（PCI）患者术后发生主要心血管不良事件（MACE）的预测价值。**方法** 选取2021年6月至2023年5月我院收治的120例老年CHD患者为研究对象，患者均行PCI。随访12个月后（失访6例），根据患者是否发生MACE（复发心绞痛、急性心肌梗死、严重心律失常）分为MACE组（$n = 40$）和非MACE组（$n = 74$）。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清中FOXO3和TXNIP水平；采用Pearson相关分析评估CHD患者血清FOXO3和TXNIP水平的相关性；受试者操作特征（ROC）曲线分析血清FOXO3和TXNIP对CHD患者PCI术后发生MACE的预测价值。logistic回归分析影响CHD患者PCI术后MACE发生的因素。**结果** 与非MACE组相比，MACE组患者血清中FOXO3水平显著降低，TXNIP水平显著升高（$P < 0.05$）。Pearson相关分析显示，CHD患者血清FOXO3和TXNIP水平呈负相关（$r = -0.586$，$P < 0.001$）。logistic回归分析结果显示，FOXO3和TXNIP是CHD患者PCI术后发生MACE的影响因素（$P < 0.05$）。血清FOXO3和TXNIP联合预测CHD患者PCI术后发生MACE的曲线下面积（AUC）高于FOXO3和TXNIP单独预测（$Z = 7.583$，$P < 0.001$；$Z = 8.640$，$P < 0.001$）。**结论** PCI术后发生MACE的CHD患者血清中FOXO3呈低表达，TXNIP呈高表达，FOXO3和TXNIP对老年CHD患者PCI术后发生MACE有临床预测价值。

关键词 叉头框蛋白O3；硫氧还蛋白相互作用蛋白；冠状动脉粥样硬化性心脏病；经皮冠状动脉介入治疗
中图分类号 R540.4 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）04-0301-05
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250409.1652.022
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.04.003

Predictive value of serum FOXO3 and TXNIP for major adverse cardiovascular event in elderly patients after PCI

XIE Lixin，LI Guijiao
（Second District，Department of Cardiology，The Third People's Hospital of Nanning，Nanning 530003，China）

Abstract Objective To investigate the predictive value of serum forkhead box protein O3（FOXO3）and thioredoxin interacting protein（TXNIP）for major adverse cardiovascular event（MACE）in elderly patients with coronary heart disease（CHD）following percutaneous coronary intervention（PCI）. **Methods** In total，120 elderly patients with CHD who underwent successful PCI at our hospital between June 2021 and May 2023 were enrolled. After 12 months of follow-up（6 patients lost to follow-up），the patients were divided into the MACE group（$n = 40$）and non-MACE group（$n = 74$）based on whether they experienced MACE，such as recurrent angina pectoris，acute myocardial infarction，and severe arrhythmia. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect FOXO3 and TXNIP levels in serum. The Pearson analysis was used to analyze the correlation between serum FOXO3 and TXNIP levels in patients with CHD. A receiver operating characteristic（ROC）curve was applied to analyze the predictive value of serum FOXO3 and TXNIP levels for MACE in patients with CHD after PCI. Logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of MACE in patients with CHD after PCI. **Results** The serum FOXO3 level in the MACE group was significantly lower than that in the non-MACE group，while TXNIP levels were significantly higher（$P < 0.05$）. Pearson analysis revealed that serum FOXO3 and TXNIP levels in patients with CHD were negatively correlated（$r = -0.586$，$P < 0.001$）. Logistic regression analysis revealed that FOXO3 and TXNIP were factors influencing MACE in patients with CHD after PCI（$P < 0.05$）. The combined prediction of serum FOXO3 and TXNIP for MACE in patients with CHD after PCI had higher area under the curve than using FOXO3 and TXNIP alone（$Z = 7.583$，$P < 0.001$；$Z = 8.640$，$P < 0.001$）. **Conclusion** The elderly CHD patients with MACE after PCI showed low FOXO3 expression and high TXNIP expression，which have a clinical predictive value for MACE occurrence in patients with CHD after PCI.

Keywords forkhead box protein O3；thioredoxin interacting protein；coronary heart disease；percutaneous coronary intervention

基金项目：广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目（Z-A20221200）
作者简介：谢立新（1978-），男，副主任医师，本科.
通信作者：谢立新，E-mail：lliixlliix@163.com
收稿日期：2024-07-30
网络出版时间：2025-04-10 10:50:46

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease,CHD)是由血管腔狭窄、闭塞、心肌缺血、缺氧或坏死引起的冠状动脉粥样硬化病变,易发生于老年人群[1]。经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention,PCI)能快速有效地实现血管再通,已成为CHD血流重建的必要治疗和抢救手段[2]。然而,CHD患者PCI术后会出现主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular event,MACE),严重威胁患者生命[3]。因此,对老年CHD患者PCI术后预后情况的早期预测有重要作用。叉头框蛋白O3(forkhead box protein O3,FOXO3)与人类寿命、自我评估健康和慢性疾病密切相关[4]。硫氧还蛋白相互作用蛋白(thioredoxin interacting protein,TXNIP)是硫氧还蛋白的内源性抑制剂,可调节糖尿病加速的动脉粥样硬化,敲除*TXNIP*可减少动脉粥样硬化病变,在动脉粥样硬化和炎症性疾病中有一定的治疗潜力[5]。目前,关于FOXO3和TXNIP对老年CHD患者PCI术后预后情况的预测鲜有报道。本研究探讨FOXO3和TXNIP在老年CHD患者PCI术后的水平,分析其对患者预后的预测价值。

1　材料与方法

1.1　一般资料

选取2021年6月至2023年5月我院收治的120例老年CHD患者为研究对象,患者均行PCI。术后以门诊或微信形式随访12个月(失访6例),根据患者是否发生MACE(复发心绞痛、急性心肌梗死、严重心律失常)分为MACE组($n=40$)和非MACE组($n=74$)。其中,MACE组男23例,女17例;年龄61~76岁,平均年龄(68.20 ± 6.91)岁,体重指数(body mass index,BMI)(22.36 ± 2.24)kg/m^2;18例有饮酒史,12例有吸烟史,10例有高血压史,8例有高脂血症史。非MACE组男38例,女36例;年龄61~77岁,平均年龄(68.18 ± 7.02)岁,BMI(22.28 ± 2.31)kg/m^2;30例有饮酒史,25例有吸烟史,19例有高血压史,12例有高脂血症史。纳入标准:(1)符合CHD诊断标准[6]以及PCI指征[7],并且均经过冠状动脉造影诊断;(2)年龄≥60岁;(3)患者依据最佳适应证成功实现PCI部分血运重建。排除标准:(1)肝、肾功能异常;(2)严重精神障碍;(3)免疫系统功能障碍;(4)传染性疾病;(5)恶性肿瘤;(6)Gensini评分<50分。本研究获得南宁市第三人民医院伦理委员会批准。

1.2　样本及资料收集

抽取所有CHD患者术后次日清晨空腹静脉血10 mL,4 500 r/min离心15 min,取其上清液置于-80 ℃冰箱备用。

收集患者一般资料,包括侵犯血管部分、病变长度、置入支架数、病变支架长度。术后次日清晨的血脂指标、谷丙转氨酶(alanine transaminase,ALT)、白细胞计数(white blood cell count,WBC)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme,CK-MB)、超敏肌钙蛋白Ⅰ(hypersensitive troponinⅠ,hs-cTnⅠ)水平以及饮酒史、吸烟史、高血压病史、高脂血症病史。

1.3　血清FOXO3和TXNIP水平检测

采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清中FOXO3和TXNIP水平,试剂盒分别购自上海沪震生物科技有限公司和武汉艾美捷科技有限公司,采用酶标仪(上海易汇生物科技有限公司)检测450 nm的吸光度值,严格遵循试剂盒说明书上的步骤进行检测。

1.4　统计学分析

采用SPSS 25.0软件进行分析,计数资料以率(%)表示,2组比较采用χ^2检验。符合正态分布的计量资料以$\bar{x} \pm s$表示,2组比较采用t检验。采用Pearson相关分析检测CHD患者血清FOXO3和TXNIP水平相关性;受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析血清FOXO3和TXNIP对CHD患者PCI术后发生MACE的预测价值;logistic回归分析CHD患者PCI术后MACE发生的影响因素,$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2组一般资料比较

2组性别、年龄、BMI、侵犯血管部分、病变长度、饮酒史、吸烟史、高血压病史、高脂血症病史、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterin,LDL-C)、ALT、WBC、BUN、CK-MB水平比较无统计学差异($P>0.05$)。与非MACE组相比,MACE组置入支架数、病变支架长度、hs-cTnⅠ

水平显著升高（$P<0.05$）。见表1。

2.2　2组血清FOXO3和TXNIP水平比较

与非MACE组相比，MACE组血清FOXO3水平显著降低，TXNIP水平显著升高（$P<0.05$），见表2。

表1　2组一般资料比较

Tab.1　Comparison of general information between the two groups

Item	MACE group ($n=40$)	non-MACE group ($n=74$)	χ^2/t	P
Sex [n (%)]			0.395	0.530
Male	23 (57.50)	38 (51.35)		
Female	17 (42.50)	36 (48.65)		
Age (year)	68.20 ± 6.91	68.18 ± 7.02	0.015	0.988
BMI (kg/m^2)	22.36 ± 2.24	22.28 ± 2.31	0.178	0.859
Vascular invasion [n (%)]			0.009	0.923
Anterior descending branch	22 (55.00)	40 (54.05)		
Circumflex artery	18 (45.00)	34 (45.95)		
Lesion length (mm)	18.62 ± 2.10	17.92 ± 1.95	1.780	0.078
Number of stents inserted	1.50 ± 0.20	1.22 ± 0.15	8.438	<0.001
Length of diseased stent (mm)	35.62 ± 4.28	28.41 ± 3.41	9.834	<0.001
Drinking history [n (%)]			0.212	0.645
Yes	18 (45.00)	30 (40.54)		
No	22 (55.00)	44 (59.46)		
Smoking history [n (%)]			0.170	0.680
Yes	12 (30.00)	25 (33.78)		
No	28 (70.00)	49 (66.22)		
Hypertension history [n (%)]			0.006	0.937
Yes	10 (25.00)	19 (25.68)		
No	30 (75.00)	55 (74.32)		
Hyperlipemia history [n (%)]			0.257	0.612
Yes	8 (20.00)	12 (16.22)		
No	32 (80.00)	62 (83.78)		
TG (mmol/L)	1.82 ± 0.21	1.78 ± 0.19	1.034	0.304
TC (mmol/L)	4.32 ± 0.45	4.18 ± 0.42	1.656	0.100
HDL-C (mmol/L)	1.02 ± 0.18	0.98 ± 0.10	1.528	0.129
LDL-C (mmol/L)	2.49 ± 0.31	2.50 ± 0.28	0.175	0.861
ALT (U/L)	68.95 ± 7.10	71.62 ± 7.21	1.897	0.060
WBC ($\times 10^9$/L)	11.56 ± 1.32	12.02 ± 1.30	1.793	0.076
BUN (mmol/L)	27.20 ± 2.84	26.95 ± 2.73	0.460	0.646
CK-MB (U/L)	37.75 ± 3.81	38.45 ± 3.98	0.910	0.365
hs-cTnⅠ (μg/L)	0.42 ± 0.05	0.32 ± 0.04	11.649	<0.001

2.3　CHD患者血清FOXO3和TXNIP水平相关性分析

相关性分析结果显示，CHD患者血清FOXO3和TXNIP水平呈负相关（$r=-0.586$，$P<0.001$）。见图1。

2.4　影响CHD患者PCI术后发生MACE的logistic回归分析

将CHD患者PCI术后是否发生MACE作为因变量，hs-cTnⅠ、FOXO3和TXNIP作为自变量纳入多因素logistic回归分析。结果显示，FOXO3和TXNIP水平是CHD患者PCI术后发生MACE的影响因素（$P<0.05$）。见表3。

2.5　血清FOXO3和TXNIP对CHD患者PCI术后发生MACE的预测价值

表2　2组血清FOXO3和TXNIP水平比较（$\bar{x} \pm s$，ng/mL）

Tab.2　Comparison of serum FOXO3 and TXNIP levels between the two groups（$\bar{x} \pm s$，ng/mL）

Group	*n*	FOXO3	TXNIP
MACE group	40	5.58 ± 0.55	15.08 ± 1.53
Non-MACE group	74	6.62 ± 0.68	13.15 ± 1.44
t		8.310	6.681
P		<0.001	<0.001

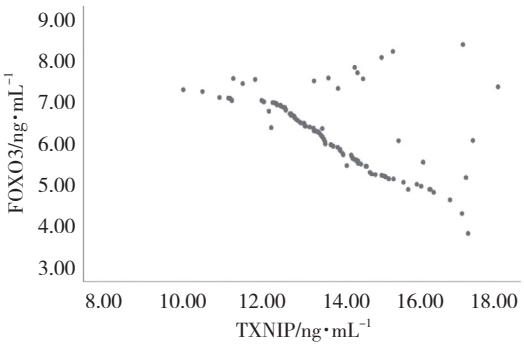


图1　相关性分析结果

Fig.1　Results of correlation analysis

ROC曲线结果显示，血清FOXO3和TXNIP预测CHD患者PCI术后发生MACE的ROC曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为0.902（95%*CI*：0.867~0.973）和0.805（95%*CI*：0.717~0.893），截断值分别为5.984 ng/mL和14.907 ng/mL，灵敏度分别为85.00%和77.50%，特异度分别为89.20%和78.40%。血清FOXO3和TXNIP联合预测的AUC为0.932（95%*CI*：0.882~0.982），灵敏度、特异度分别为87.50%和75.80%，二者联合预测的AUC值高于FOXO3和TXNIP单独预测（$Z = 7.583$，$P < 0.001$；$Z = 8.640$，$P < 0.001$），见图2。

表3　logistic回归分析影响CHD患者PCI术后发生MACE的因素

Tab.3　Logistic regression analysis of factors affecting the occurrence of MACE in patients with CHD after PCI

Variable	*β*	*SE*	Wald χ^2	*P*	*OR*	95%*CI*
hs-cTn Ⅰ	0.230	0.141	2.650	0.104	1.258	0.954–1.658
FOXO3	0.506	0.235	4.629	0.031	1.658	1.046–2.628
TXNIP	1.181	0.385	9.407	0.002	3.257	1.531–6.927

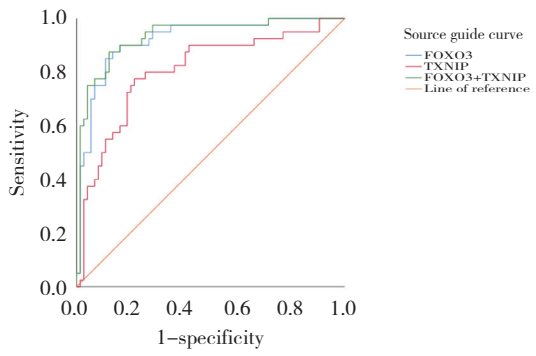


图2　ROC曲线分析结果

Fig.2　Results of ROC curve analysis

3　讨论

CHD是指由于冠状动脉粥样硬化引起心肌缺血、缺氧或坏死诱发的心脏病，老年CHD患者PCI术后常发生MACE，严重威胁患者的生命健康[8-9]。因此，早期预测CHD患者PCI术后的预后情况，对于CHD患者的预后改善有重要价值。

FOXO3失调与多种血管疾病有关，如心脏肥大、糖尿病心肌病和缺血性心脏病[10]。FOXO3在衰老的心脏微血管中低表达，能够抑制细胞增殖和管形成能力；相反，FOXO3过表达通过调节抗氧化剂可减缓心脏微血管的衰老[11]。此外，FOXO3可以增加自噬，减少心肌成纤维细胞中的氧化应激[12]。本研究结果显示，与非MACE组相比，MACE组患者血清中FOXO3水平显著降低，提示FOXO3参与CHD患者PCI术后MACE的发生，其水平变化可能对预测PCI术后MACE的发生具有一定的临床意义。FOXO3水平降低促使CHD患者PCI术后氧化应激反

应发生及新生内膜增生，造成心肌细胞缺血缺氧，从而导致MACE发生。

TXNIP能够引起人主动脉内皮细胞发生炎症反应，从而促进动脉粥样硬化的发展[13]。研究[14]显示，与正常对照组相比，急性心肌梗死患者血清*TXNIP2* mRNA表达升高，且在动脉粥样硬化中表达增强，沉默其表达可以减少血管平滑肌细胞炎症并减弱动脉粥样硬化。TXNIP可在细胞分化、凋亡、免疫应答和能量代谢过程中发挥作用[13]。研究[15]发现，与健康对照组相比，不稳定型心绞痛患者血清TXNIP表达水平显著增加。本研究结果显示，MACE组患者血清中TXNIP水平显著升高，表明TXNIP参与CHD患者PCI术后MACE的发生，推测TXNIP水平升高可促进患者体内炎症反应发生，加速动脉粥样硬化进程，从而引发MACE。

血清hs-cTnⅠ水平越高表明MACE的发生概率越高[16]，本研究发现与非MACE组相比，MACE组hs-cTnⅠ水平显著升高，与以往的研究[16]结果一致。相关性分析显示，CHD患者血清FOXO3和TXNIP水平呈负相关，表明二者共同参与CHD患者PCI术后MACE的发生。logistic回归分析结果显示，FOXO3和TXNIP表达水平是CHD患者PCI术后发生MACE的影响因素，进一步说明FOXO3和TXNIP有可能成为预测CHD患者PCI术后发生MACE的潜在生物学标志物。FOXO3和TXNIP联合预测CHD患者PCI术后MACE发生的AUC值高于FOXO3和TXNIP单独预测，联合预测的灵敏度高于单独预测，表明二者联合检测能够提高对CHD患者PCI术后发生MACE的预测价值。

综上所述，血清FOXO3和TXNIP联合检测对老年CHD患者PCI术后MACE的发生有一定的预测价值，有可能成为预测MACE发生的潜在指标。但本研究样本量较少，后期将扩大样本量进行深入探讨。

参考文献：

[1] 廖付军，鲍海龙，谢登海，等. 冠心病患者胆红素血脂综合指数与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 贵州医科大学学报，2021，46(8)：925-930. DOI：10.19367/j.cnki.2096-8388.2021.08.009.

[2] 尹喜娟，徐勇，朱立峰. 经皮冠状动脉介入术后血清ADMA、ANP变化与微血管阻力指数的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志，2021，13(4)：477-480. DOI：10.3969/j.issn.1674-4055.2021.04.22.

[3] 赵乾，李宇林，郭俊林，等. 冠心病患者血清Ghrelin、SUA、MPV表达及与PCI后不良心血管事件关系[J]. 慢性病学杂志，2022，23(4)：560-562，582. DOI：10.16440/J.CNKI.1674-8166.2022.04.20.

[4] 肖朗，刘慧敏，胡清亮. 活动性肺结核患者巨噬细胞相关细胞因子与外周血单个核细胞中沉默信息调节因子1和叉头框蛋白O3水平的相关性[J]. 中国热带医学，2022，22(12)：1179-1183. DOI：10.13604/j.cnki.46-1064/r.2022.12.14.

[5] 夏锐，赵晓琴. 硫氧还蛋白相互作用蛋白在糖尿病及其并发症中的作用[J]. 中国生物化学与分子生物学报，2022，38(7)：885-891. DOI：10.13865/j.cnki.cjbmb.2021.09.1309.

[6] 胡大一. 冠心病诊断与治疗研究进展[J]. 中华心血管病杂志，2003，31(11)：806-811. DOI：10.3760/j：issn：0253-3758.2003.11.002.

[7] 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员. 经皮冠状动脉介入治疗指南(2009)[J]. 中华心血管病杂志，2009，37(1)：4-25. DOI：10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2009.01.003.

[8] 李景隆，罗灿伟，黄连娇，等. 高龄冠心病患者多支血管病变PCI术后发生MACE的危险因素研究[J]. 海南医学，2020，31(21)：2733-2735. DOI：10.3969/j.issn.1003-6350.2020.21.004.

[9] 侯东燕，冯丹，李娜. 达格列净对冠状动脉粥样硬化性心脏病合并射血分数保留的心力衰竭患者心功能的影响[J]. 首都医科大学学报，2024，45(4)：715-720. DOI：10. 3969/j.issn. 1006-7795.2024.04.023.

[10] PAN Q，MA JZ，GUO K. MiR-223 enhances the neuroprotection of estradiol against oxidative stress injury by inhibiting the FOXO3/TXNIP axis[J]. Neurochem Res，2022，47(7)：1865-1877. DOI：10.1007/s11064-021-03490-z.

[11] ZHOU YL，WU WP，CHENG J，et al. CircFOXO3 rs12196996，a polymorphism at the gene flanking intron，is associated with circ-FOXO3 levels and the risk of coronary artery disease[J]. Aging，2020，12(13)：13076-13089. DOI：10.18632/aging.103398.

[12] 张煜敏，张桢烨，钱玲玲，等. 槲皮素通过AKT/FOXO3信号通路保护糖尿病大鼠心肌细胞[J]. 江苏大学学报(医学版)，2021，31(3)：185-189. DOI：10.13312/j.issn.1671-7783.y200171.

[13] LI YB，GENG Y，ZHOU BD，et al. Long non-coding RNA GAS5 worsens coronary atherosclerosis through microRNA-194-3p/TXNIP axis[J]. Mol Neurobiol，2021，58(7)：3198-3207. DOI：10.1007/s12035-021-02332-x.

[14] 王莹琼，陈建欧，应晓媚，等. RAGE、Hsp90AB1、TXNIP在非小细胞肺癌患者中的表达及与淋巴结转移的相关性[J]. 广东医学，2022，43(4)：407-411. DOI：10.13820/j.cnki.gdyx.20212526.

[15] 孟庆冬，李振国，王成. 血府逐瘀胶囊联合伊伐布雷定治疗稳定型心绞痛疗效及对患者TXNIP、EMMPRIN表达影响观察[J]. 中国药师，2022，25(8)：1394-1398. DOI：10.19962/j.cnki.issn1008-049X.2022.08.016.

[16] 胡越，沙莉，魏烨. 血清TSH、TGAb、TPOAb水平及临床特征与急性冠状动脉综合征患者PCI术后MACE风险的关系[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志，2022，17(3)：334-338. DOI：10.3969/j.issn.1673-6966.2022.03.015.

(编辑　于　溪)