

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.04.008

心血管疾病专题

慢性心力衰竭患者血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平与心功能指标、心室重构及预后的关系

刘世康 李娟利 陈涛 王欣 折剑青



基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目(2025JC-JCQN-095)

作者单位: 716000 陕西西安 西安交通大学第一附属医院心血管内科

通信作者: 折剑青, E-mail: jianqingshe@xjtu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者血清无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A(Wnt5a)、心肌肌球蛋白轻链 4(MYL4)、组蛋白去乙酰化酶 5(HDAC5)水平与心功能指标、心室重构及预后的关系。方法 选取 2023 年 1 月—2024 年 6 月在西安交通大学第一附属医院心血管内科收治的 CHF 患者 279 例为 CHF 组,对 CHF 患者随访 1 年,根据预后分为预后不良亚组($n=86$)和预后良好亚组($n=193$);另纳入同期体检健康者 168 例作为健康对照组。采用 ELISA 法检测血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平, Pearson 法分析血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 与心功能、心室重构指标相关性;相对危险度分析不同血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平对预后的影响;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平对预后预测价值;临床决策曲线(DCA)分析预测模型临床适用性。结果 CHF 组血清 Wnt5a、HDAC5 水平均高于健康对照组($t/P=20.026/<0.001, 20.507/<0.001$),而血清 MYL4 低于健康对照组($t/P=15.552/<0.001$);预后不良亚组 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 及血清 Wnt5a、HDAC5 均高于预后良好亚组($t/P=9.603/<0.001, 12.742/<0.001, 9.562/<0.001, 10.393/<0.001, 8.058/<0.001, 8.659/<0.001$),CO、LVEF、LVRI 及血清 MYL4 均低于预后良好亚组($t/P=11.741/<0.001, 10.261/<0.001, 6.857/<0.001, 7.388/<0.001$)。Wnt5a、HDAC5 与 CO、LVEF、LVRI 呈负相关,与 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 呈正相关($P<0.01$);MYL4 与 CO、LVEF、LVRI 呈正相关,与 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 呈负相关($P<0.01$);Wnt5a、HDAC5 高水平患者的不良预后风险分别为低水平的 1.623 倍和 1.655 倍,MYL4 低水平患者的不良预后风险为高水平的 1.597 倍;血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 单独和三者联合预测 CHF 患者预后的 AUC 分别为 0.757、0.806、0.810、0.937,三者联合均优于各自单独预测($Z/P=4.690/<0.001, 4.008/<0.001, 3.886/<0.001$);风险阈值概率在 0.01~0.95 范围内,联合模型预测 CHF 患者预后的净获益均高于血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平单独预测。结论 CHF 患者血清 Wnt5a、HDAC5 水平升高,MYL4 水平降低,联合检测三者可以提高 CHF 患者预后的预测价值。

【关键词】 慢性心力衰竭;无翅型 MMTV 整合位点家族成员 5A;心肌肌球蛋白轻链 4;组蛋白去乙酰化酶 5;心功能;心室重构;预后;相关性

【中图分类号】 R541.6

【文献标识码】 A

The relationship between serum Wnt5a, MYL4, HDAC5 levels with cardiac function indicators, ventricular remodeling, and prognosis in patients with chronic heart failure Liu Shikang, Li Juanli, Chen Tao, Wang Xin, She Jianqing. Department of Cardiovascular Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi, Xi'an 716000, China

Funding program: Natural Science Foundation Research Program Project of Shaanxi Province (2025JC-JCQN-095)

Corresponding author: She Jianqing, E-mail: jianqingshe@xjtu.edu.cn

【Abstract】 Objective To discuss the relationship between serum wingless MMTV integration site family member 5A (Wnt5a), cardiac myosin light chain 4 (MYL4), histone deacetylase 5 (HDAC5) levels and cardiac function indicators, ventricular remodeling, and prognosis in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 279 patients with CHF admitted to the Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, from January 2023 to June 2024 were enrolled as the CHF group. All CHF patients were followed up for 1 year and then divided into a poor prognosis group ($n=86$) and a good prognosis group ($n=193$) according to their prognostic outcomes. During the same period, 168 healthy individuals who underwent physical examinations were selected as the control group. ELISA was used to measure ser-

um Wnt5a, MYL4, and HDAC5 levels. Pearson correlation analysis was performed to evaluate the correlations between serum Wnt5a, MYL4, HDAC5 and cardiac function indicators and ventricular remodeling. Relative risk analysis was used to assess the impact of different serum Wnt5a, MYL4, and HDAC5 levels on prognosis. ROC curve analysis was used to evaluate the prognostic value of serum Wnt5a, MYL4, and HDAC5 levels. Additionally, DCA curve analysis was used to evaluate the clinical applicability of the predictive models. **Results** Serum Wnt5a and HDAC5 levels in the CHF group were significantly higher than those in the control group ($t/P = 20.026 / < 0.001, 20.507 / < 0.001$), while serum MYL4 level was significantly lower ($t/P = 15.552 / < 0.001$). Regarding prognostic stratification, the poor prognosis group had significantly higher levels of LVPWT, LVEDD, LAD, LVMI, serum Wnt5a, and HDAC5 compared to the good prognosis group ($t/P = 9.603 / < 0.001, 12.742 / < 0.001, 9.562 / < 0.001, 10.393 / < 0.001, 8.058 / < 0.001, 8.659 / < 0.001$). In contrast, CO, LVEF, LVRI, and serum MYL4 levels were significantly lower in the poor prognosis group than in the good prognosis group ($t/P = 11.741 / < 0.001, 10.261 / < 0.001, 6.857 / < 0.001, 7.388 / < 0.001$). Correlation analysis showed that Wnt5a and HDAC5 were negatively correlated with CO, LVEF, and LVRI ($r/P = -0.641 / < 0.001, -0.639 / < 0.001, -0.682 / < 0.001; -0.651 / < 0.001, -0.692 / < 0.001, -0.645 / < 0.001$), and positively correlated with LVPWT, LVEDD, LAD, and LVMI ($r/P = 0.603 / < 0.001, 0.597 / < 0.001, 0.587 / < 0.001, 0.582 / < 0.001; 0.561 / < 0.001, 0.534 / < 0.001, 0.539 / < 0.001, 0.506 / < 0.001$). MYL4 was positively correlated with CO, LVEF, and LVRI ($r/P = 0.652 / < 0.001, 0.671 / < 0.001, 0.674 / < 0.001$), and negatively correlated with LVPWT, LVEDD, LAD, and LVMI ($r/P = -0.584 / < 0.001, -0.596 / < 0.001, -0.553 / < 0.001, -0.517 / < 0.001$). The risk of poor prognosis in patients with high levels of Wnt5a and HDAC5 was 1.623 times and 1.655 times higher than that in the low-level groups, respectively. The risk of poor prognosis in patients with low MYL4 level was 1.597 times higher than that in the high-level group. The AUC of the combination of serum Wnt5a, MYL4, and HDAC5 in predicting the prognosis of CHF patients was 0.937, and the combined prediction was superior to individual predictions ($Z_{\text{joint-Wnt5a}} = 4.690, Z_{\text{joint-MYL4}} = 4.008, Z_{\text{joint-HDAC5}} = 3.886, \text{all } P < 0.001$). The risk threshold probability ranged from 0.01 to 0.95, and the net benefit of the combined model in predicting the prognosis of CHF patients was higher than that of individual serum Wnt5a, MYL4, and HDAC5 levels. **Conclusion** Serum Wnt5a and HDAC5 levels are elevated, while MYL4 level is decreased in CHF patients. Combined detection of these three biomarkers can improve the predictive value for the prognosis of CHF patients.

【Key words】 Chronic heart failure; Wingless MMTV integration site family member 5A; Cardiac myosin light chain 4; Histone deacetylase 5; Cardiac function; Ventricular remodeling; Prognosis; Correlation

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)特征是心脏无法有效循环血液,导致心输出量减少,可引发一系列并发症,包括体液潴留、心肌功能减弱和心律失常,导致心功能受损^[1]。CHF严重影响患者生活质量与生存率,尽管当前药物等治疗方法不断发展,CHF的总体病死率仍然较高^[2]。心室重构作为CHF进展的关键病理基础,往往发生在临床症状明显加重之前,因此,寻找与心功能和心室重构密切相关的生物指标,是预防和治疗CHF的基础^[3]。无翅型MMTV整合位点家族成员5A(wingless MMTV integration site family member 5A, Wnt5a)是非经典Wnt信号通路的重要配体,研究表明其在心肌纤维化、炎症反应及心脏重塑中发挥关键作用^[4]。心肌肌球蛋白轻链4(cardiac myosin light chain 4, MYL4)作为肌球蛋白调节链,不仅维持肌节结构,还通过离子通道或能量代谢途径调节心脏舒张和收缩功能,其表达异常可能影响心肌细胞机械功能^[5-6]。组蛋白去乙酰化酶5(histone deacetylase 5, HDAC5)通过与多种信号通路和转录因子的相互作用,从而参与心脏病理生理学^[7]。有研究

表明,LMK235靶向HDAC5可能在治疗心功能障碍和心室重塑方面具有潜在的治疗价值^[8]。上述因子均可能通过调节心肌细胞功能和结构重塑过程,参与CHF的发生与发展,但其在CHF患者血清中的表达特征及与心功能、心室重构及预后的具体关系尚未明确。因此,本研究通过检测CHF患者血清Wnt5a、MYL4、HDAC5水平,探讨三者与CHF进展及预后的相关性,以期对CHF的早期诊断、病情评估及预后预测提供新的理论依据与潜在干预靶点,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2023年1月—2024年6月西安交通大学第一附属医院心血管内科收治的CHF患者279例为CHF组,其中男158例,女121例,年龄(63.71 ± 10.18)岁;体质指数(BMI)(22.93 ± 2.32) kg/m^2 。另纳入同期体检健康者168例作为健康对照组,其中男92例,女76例,年龄(62.54 ± 9.85)岁;BMI(23.01 ± 2.45) kg/m^2 。2组受试者在性别、年龄、BMI之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批通过

(XJTU1AF2022LSYY-352),全部受试者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①CHF 患者均符合诊疗指南^[9]中的诊断标准; ②年龄≥18 岁; ③有完整的临床资料和随访信息。(2) 排除标准: ①合并其他严重心血管疾病(如急性心肌梗死、严重瓣膜病、心肌病等); ②合并严重肝肾功能不全或活动性感染; ③合并恶性肿瘤、自身免疫病或血液系统疾病; ④近期接受心脏手术或介入治疗者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 CHF 患者临床资料,包括性别、年龄、BMI、基础疾病(冠心病、扩张型心肌病、原发性高血压)、用药情况[硝酸酯、米力农、β 受体阻滞剂、洋地黄、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ARB)]等。

1.3.2 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平检测: 采集健康对照组体检时、CHF 组患者入院时的静脉血 5 ml,采用无抗凝真空采血管收集,室温静置凝固后,4℃条件下 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,置于-80℃低温冰箱保存备用。按照 ELISA 试剂盒说明书进行操作,Wnt5a、MYL4、HDAC5 试剂盒分别购自华美生物(CSB-EL026138HU)、博研生物(BY-EH1200171)、纽莱生物科技有限公司(NLH7842)。由固定实验人员操作,检测过程中设有重复样本及质控品。

1.3.3 心功能及心室重构指标检测: 所有受试者均由同一个专业超声医师团队使用彩色多普勒超声心动图仪(深圳迈瑞生物医疗公司,Recho R9)进行超声心动图检查,检查时患者取左侧卧位,记录标准心脏切面图像。主要评估心功能及心室重构相关指标,包括:心输出量(CO)、左心室射血分数(LVEF)、左心室后壁厚度(LVPWT)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心房内径(LAD)、左心室质量指数(LVMI)、左心室重构指数(LVRI)等。

1.3.4 随访: 对治疗病情稳定出院后的 CHF 患者进行随访,时间为 1 年,截至 2025 年 6 月,随访方式包括门诊复查、电话访问及住院病历系统查询。随访期间以“发生心源性死亡或因心力衰竭复发再次住院”为终点事件,判断患者预后。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,采用χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;Pearson 法分析血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 与心功能、心室重构指标的相关性;相对危险度分析不同血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平对预后的影响;受试者工作

特征(ROC)曲线分析血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平对 CHF 患者预后预测价值;临床决策曲线(DCA)分析预测模型临床适用性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平比较 CHF 组血清 Wnt5a、HDAC5 均高于健康对照组,血清 MYL4 低于健康对照组,差异均有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 CHF 组和健康对照组血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum Wnt5a, MYL4, HDAC5 levels between CHF group and control group

组别	例数	Wnt5a(μg/L)	MYL4(μg/L)	HDAC5(U/L)
健康对照组	168	4.41±0.92	8.25±1.56	132.62±25.18
CHF 组	279	6.88±1.43	6.11±1.31	206.89±42.67
<i>t</i> 值		20.026	15.552	20.507
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同预后 CHF 患者临床资料比较 根据随访结果,患者分为预后不良亚组 86 例和预后良好亚组 193 例。与预后良好亚组比较,预后不良亚组 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 及血清 Wnt5a、HDAC5 水平均升高,CO、LVEF、LVRI 及血清 MYL4 水平均降低(*P*<0.01),2 亚组其他资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.3 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 与心功能、心室重构指标的相关性 Pearson 分析结果表明,Wnt5a、HDAC5 与 CO、LVEF、LVRI 呈负相关,与 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 呈正相关(*P*<0.01);MYL4 与 CO、LVEF、LVRI 呈正相关,与 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 呈负相关(*P*<0.01),见表 3。

2.4 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平对 CHF 患者预后的相对危险度分析 将 279 例 CHF 患者以各指标检测结果的算术均值为界值进行分组:血清 Wnt5a ≥ 6.88 μg/L 者为高水平组,<6.88 μg/L 者为低水平组;血清 MYL4 ≥ 6.11 μg/L 者为高水平组,<6.11 μg/L 者为低水平组;血清 HDAC5 ≥ 206.89 U/L 者为高水平组,<206.89 U/L 者为低水平组。分析发现,Wnt5a、HDAC5 高水平患者的不良预后风险分别为低水平的 1.623 倍和 1.655 倍,MYL4 低水平患者的不良预后风险为高水平的 1.597 倍,见表 4。

2.5 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平对 CHF 患者预后的预测价值 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 三者单独及联合预测 CHF 患者预后的 AUC 分别为 0.757、

表 2 不同预后 CHF 患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of clinical data in CHF patients with different prognoses

项 目	预后良好亚组 (n=193)	预后不良亚组 (n=86)	t/ χ^2 值	P 值	
性别[例(%)]	男	107(55.44)	51(59.30)	0.361	0.548
	女	86(44.56)	35(40.70)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	63.18 \pm 10.33	64.91 \pm 9.82	1.311	0.191	
BMI($\bar{x}\pm s$ kg/m ²)	22.97 \pm 2.35	22.83 \pm 2.41	0.456	0.649	
基础疾病[例(%)]					
冠心病	81(41.97)	39(45.35)	0.277	0.598	
扩张型心肌病	35(18.13)	14(16.28)	0.141	0.707	
原发性高血压	68(35.23)	31(36.05)	0.017	0.896	
用药情况[例(%)]					
硝酸酯	184(95.34)	82(95.35)	0.092	0.762	
米力农	87(45.08)	40(46.51)	0.049	0.824	
β 受体阻滞剂	98(50.78)	49(56.98)	0.917	0.338	
洋地黄	182(94.30)	81(94.19)	0.058	0.810	
ACEI/ARB	121(62.69)	52(60.47)	0.125	0.723	
CO($\bar{x}\pm s$ L/min)	6.69 \pm 1.24	5.02 \pm 0.67	11.741	<0.001	
LVEF($\bar{x}\pm s$ %)	48.51 \pm 6.72	40.25 \pm 4.86	10.261	<0.001	
LVPWT($\bar{x}\pm s$ mm)	8.94 \pm 1.97	11.53 \pm 2.31	9.603	<0.001	
LVEDD($\bar{x}\pm s$ mm)	62.87 \pm 11.34	82.79 \pm 13.54	12.742	<0.001	
LAD($\bar{x}\pm s$ mm)	48.09 \pm 8.25	58.91 \pm 9.72	9.562	<0.001	
LVMI($\bar{x}\pm s$ g/m ²)	122.58 \pm 19.06	149.35 \pm 21.58	10.393	<0.001	
LVRI($\bar{x}\pm s$ g/ml)	0.91 \pm 0.18	0.76 \pm 0.14	6.857	<0.001	
Wnt5a($\bar{x}\pm s$ μ g/L)	6.41 \pm 1.39	7.94 \pm 1.62	8.058	<0.001	
MYL4($\bar{x}\pm s$ μ g/L)	6.52 \pm 1.46	5.18 \pm 1.25	7.388	<0.001	
HDAC5($\bar{x}\pm s$ U/L)	192.28 \pm 37.16	239.67 \pm 51.84	8.659	<0.001	

表 3 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 与心功能、心室重构指标的关联性

Tab.3 Correlation between serum Wnt5a, MYL4, HDAC5 levels and indicators of cardiac function and ventricular remodeling

指 标	Wnt5a		MYL4		HDAC5	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
CO	-0.641	<0.001	0.652	<0.001	-0.639	<0.001
LVEF	-0.682	<0.001	0.671	<0.001	-0.651	<0.001
LVPWT	0.603	<0.001	-0.584	<0.001	0.597	<0.001
LVEDD	0.587	<0.001	-0.596	<0.001	0.582	<0.001
LAD	0.561	<0.001	-0.553	<0.001	0.534	<0.001
LVMI	0.539	<0.001	-0.517	<0.001	0.506	<0.001
LVRI	-0.692	<0.001	0.674	<0.001	-0.645	<0.001

0.806、0.810、0.937,三者联合优于 Wnt5a、MYL4、HDAC5 各自单独预测($Z/P=4.690/<0.001$ 、 $4.008/<0.001$ 、 $3.886/<0.001$) ,见表 5、图 1。

2.6 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平联合模型预测 CHF 患者预后的临床适用性分析 采用 DCA 曲线分

析 CHF 患者预后联合预测模型的临床适用性,结果发现,风险阈值概率在 0.01~0.95 范围内,联合模型预测 CHF 患者预后的净获益均高于血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平单独预测,见图 2。

表 4 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平对 CHF 患者预后的相对危险度分析

Tab.4 Relative risk analysis of serum Wnt5a, MYL4, HDAC5 levels for prognosis of CHF patients

指 标	预后不良亚组 (n=86)	预后良好亚组 (n=193)	相对危险度 (95%CI)	χ^2 值	P 值
Wnt5a					
高水平	51(59.30)	81(41.97)	1.623(1.132~2.327)	7.170	0.007
低水平	35(40.70)	112(58.03)			
MYL4					
低水平	47(54.65)	73(37.82)	1.597(1.123~2.271)	6.872	0.009
高水平	39(45.35)	120(62.18)			
HDAC5					
高水平	49(56.98)	75(38.86)	1.655(1.160~2.362)	7.908	0.005
低水平	37(43.02)	118(61.14)			

表 5 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 对 CHF 患者预后的预测价值

Tab.5 Predictive value of serum Wnt5a, MYL4, HDAC5 levels for prognosis of CHF patients

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
Wnt5a	7.08 μ g/L	0.757	0.703~0.806	0.616	0.891	0.508
MYL4	5.55 μ g/L	0.806	0.755~0.851	0.640	0.850	0.489
HDAC5	205.07 U/L	0.810	0.759~0.855	0.802	0.710	0.512
三者联合		0.937	0.901~0.962	0.919	0.876	0.794

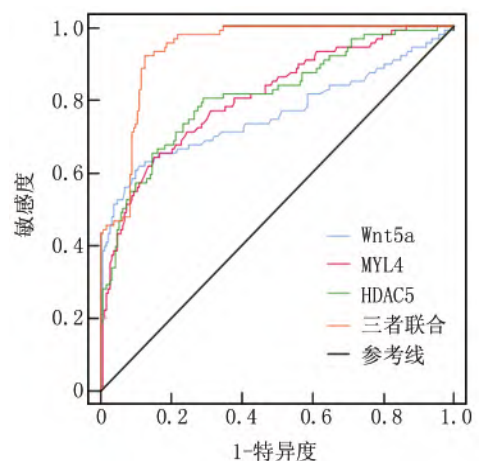


图 1 血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 预测 CHF 患者预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Wnt5a, MYL4, HDAC5 for predicting prognosis of CHF patients

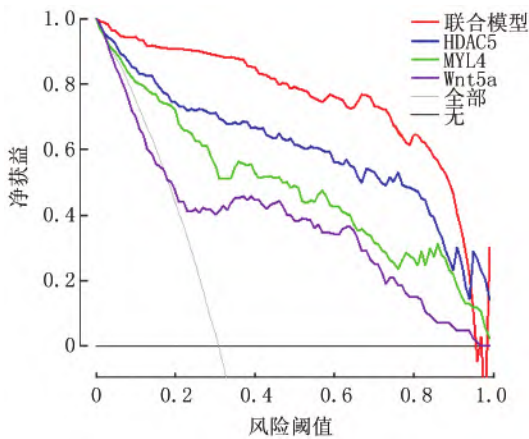


图2 CHF 患者预后单独指标及联合预测模型的 DCA 曲线
Fig.2 DCA curve of single indicator and combined prediction models for prognosis of CHF patients

3 讨论

CHF 的临床表现多样,既包括因心脏泵血能力减弱导致的乏力、活动耐力下降,也包括因血液回流不畅引起的下肢水肿、颈静脉怒张等症状^[10]。其病理核心在于心功能不全与心室结构的持续性重构,严重影响患者生命安全及生活质量。因此,通过有效的生化指标准确评估和早期识别该病是非常必要的^[11-12]。先前的学者使用超声心动图指数、NYHA 心功能分类等来评估心力衰竭情况^[13]。本研究尝试探讨 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平在心功能损伤与心室重构中的可能作用,为心力衰竭机制研究及临床评估提供更深入的多维视角。

Wnt5a 可通过激活 JNK 等非经典信号通路,参与心肌纤维化、心肌细胞凋亡、炎症反应及心室重构等病理过程^[14]。研究发现,急性冠状动脉综合征患者血清 Wnt5a 水平普遍升高,其水平升高预示着患者预后不良^[15]。赵凤依等^[16]研究发现,脑梗死患者血清 Wnt5a 水平升高,且血清 Wnt5a 水平与颈动脉粥样硬化有关。丁晓军等^[17]发现,急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清 Wnt5a 水平升高,Wnt5a 水平与经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄密切相关。本研究中,CHF 组患者血清 Wnt5a 水平高于健康对照组,表明 Wnt5a 可能在 CHF 的发生发展过程中发挥促进作用,进一步分析发现,预后不良亚组患者血清 Wnt5a 水平高于预后良好患者,说明 Wnt5a 的持续高表达可能与心室重构加重、心功能恶化及不良预后密切相关,这一发现支持 Wnt5a 作为潜在预后指标的价值。

MYL4 主要表达于心房肌,在调控肌丝滑动与钙离子敏感性方面具有重要作用^[18]。有研究表明,

MYL4 下调会导致心肌收缩力下降和心腔结构异常,参与心力衰竭的病理过程^[19]。张颖等^[20]研究发现,阵发性心房颤动患者血清 MYL4 水平下调,且 MYL4 水平对预测阵发性心房颤动患者复发具有更高的价值。本研究发现,CHF 组血清 MYL4 水平低于健康对照组,且预后不良亚组的 MYL4 水平低于预后良好亚组,提示 MYL4 可能与心肌收缩功能密切相关,其下调可能反映心肌功能受损的程度,因此,MYL4 作为反映心肌收缩储备及功能状态的标志物,可用于 CHF 的风险评估及预后判断。

HDAC5 是 II a 类组蛋白去乙酰化酶的重要成员,在心肌细胞中参与表观遗传调控,其上调可导致多种与心肌重构相关的基因表达失衡^[21]。已有研究表明,HDAC5 通过抑制 MEF2 通路、促进心肌肥厚与纤维化进展,在心室重构中具有关键调节作用^[22]。范文俊等^[23]研究发现,心房颤动术后复发患者血清 HDAC5 水平升高,其水平对术后复发有较高的预测效能。

本研究中,CHF 患者血清 HDAC5 水平高于健康对照组,提示 HDAC5 参与 CHF 的病理过程,此外,预后不良患者 HDAC5 水平高于预后良好患者,表明 HDAC5 可能通过加重心室重构及心肌功能失调,参与 CHF 的不良结局形成,上述发现提示,HDAC5 可作为 CHF 进展及预后的潜在生物学指标。

本研究在对心功能、心室重构指标进行比较分析发现,预后不良亚组 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 更高,CO、LVEF、LVRI 更低,提示心室结构异常与心功能下降在 CHF 患者中也同步加重,相关性分析进一步发现,血清 Wnt5a、HDAC5 与 LVPWT、LVEDD、LAD、LVMI 呈正相关,与 CO、LVEF、LVRI 呈负相关;而 MYL4 水平表现相反,表明三者可从不同维度反映心功能状态与心室重构程度,也进一步支持上述因子在 CHF 心肌重构过程中的调控作用。

此外,血清 Wnt5a、HDAC5 高水平患者的不良预后风险分别为低水平的 1.623 倍和 1.655 倍,而 MYL4 低水平患者的不良预后风险为高水平的 1.597 倍,提示 Wnt5a、MYL4、HDAC5 水平不仅与心功能和心室结构密切相关,更具有预测 CHF 患者远期结局的能力。进一步 ROC 曲线分析显示,血清 Wnt5a、MYL4、HDAC5 三者联合预测预后的 AUC 为 0.937,明显优于单一指标预测效果,提示多因子整合模型在提高 CHF 预后判断准确性方面具有优势,此外,DCA 曲线结果显示,在风险概率范围为 0.01~0.95 之间,联合模型的净获益始终高于任何单独指标,说明该联合预测模型在临床决策中具有良好的适用性和推广价值。

综上所述,CHF 患者血清 Wnt5a、HDAC5 水平升高,MYL4 水平降低,联合检测三者可以提高 CHF 患者预后的预测价值。但本研究为单中心研究,样本量虽具代表性但仍需多中心、大样本研究进一步验证。其次,本研究采用超声心动图对心功能进行评估,但尚未结合心脏磁共振等更高精度成像方式,可能限制对心室重构的精细化识别,未来研究可在此基础上进一步拓展生物学机制探讨及预测模型的临床应用研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘世康:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;李娟利、陈涛:实施研究过程,进行文献调研与整理,论文修改;王欣:统计分析,论文修改;折剑青:课题设计,论文终审

参考文献

[1] Agress S, Sheikh JS, Ramos AAP, et al. The interplay of comorbidities in chronic heart Failure: Challenges and solutions [J]. *Curr Cardiol Rev*, 2024, 20 (3): 13-29. DOI: 10.2174/011573403X289572240206112303.

[2] Huerta-Delgado AS, Roffe-Vazquez DN, Luna-Ceron E, et al. Association of irisin levels with cardiac magnetic resonance, inflammatory, and biochemical parameters in patients with chronic heart failure versus controls [J]. *Magn Reson Imaging*, 2022, 93 (1): 62-72. DOI: 10.1016/j.mri.2022.07.006.

[3] 范才清,王彦兮,张宝峰.慢性心力衰竭患者血清 miR-208a 和 miR-302b 表达与心室重构及预后的关系 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2023, 15(4): 456-459. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2023.04.15.

[4] Horitani K, Shiojima I. Wnt signaling in cardiac development and heart diseases [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2024, 60(5): 482-488. DOI: 10.1007/s11626-024-00917-z.

[5] Liu Y, Zhou H, Tao Y, et al. Relationship between serum miR-106 and MYL4 levels and the prevalence, risk stratification, and prognosis of atrial fibrillation [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022(1): 1069866. DOI: 10.1155/2022/1069866.

[6] Yu Y, Fang R, Jin H, et al. Correlation between serum myosin light chain 4 levels and recurrence after radiofrequency ablation in patients with atrial fibrillation [J]. *Int Heart J*, 2023, 64(4): 632-640. DOI: 10.1536/ihj.22-560.

[7] Han X, Peng C, Huang L, et al. EGCG prevents pressure overload-induced myocardial remodeling by downregulating overexpression of HDAC5 in mice [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(1): 11. DOI: 10.3892/ijmm.2021.5066.

[8] Zhu C, Piao Z, Jin L. HDAC5 inhibition attenuates ventricular remodeling and cardiac dysfunction [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2023, 18(1): 266. DOI: 10.1186/s13023-023-02896-y.

[9] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.慢性心力衰竭基层诊疗指南(2019年) [J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(10): 936-947. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2019.10.008.

[10] Guaricci AI, Sturdà F, Russo R, et al. Assessment and management of heart failure in patients with chronic kidney disease [J]. *Heart Fail Rev*, 2024, 29(2): 379-394. DOI: 10.1007/s10741-023-

10346-x.

[11] Cheng J, Cheng T. Correlations of serum histone deacetylase 3 and thrombospondin-1 levels with cardiac function grades, ventricular remodeling, and prognosis in patients with chronic heart failure [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2025, 20(1): 268. DOI: 10.1186/s13019-025-03467-x.

[12] Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Parissis J, et al. Pathogenesis of chronic heart failure: cardiovascular aging, risk factors, comorbidities, and disease modifiers [J]. *Heart Fail Rev*, 2022, 27(1): 337-344. DOI: 10.1007/s10741-020-09987-z.

[13] Xie L, Xiao H, Zhao M, et al. Retrospective study on the short-term efficacy of different doses of Spironolactone in patients with heart failure of ischemic cardiomyopathy and the influence of ventricular remodeling markers [J]. *Am J Cardiovasc Dis*, 2024, 14(1): 21-28. DOI: 10.62347/SYIX9692.

[14] Trinh-Minh T, Chen CW, Tran Manh C, et al. Noncanonical WNT5A controls the activation of latent TGF-β to drive fibroblast activation and tissue fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(10): 159884. DOI: 10.1172/JCI159884.

[15] 李长平,张明茹,任庭钰,等. DKK-1、Wnt-5a 与急性冠脉综合征冠脉病变严重程度及近期预后的相关性研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2022, 14(3): 321-325. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2022.03.16.

[16] 赵凤依,孙丽坤,常玮鑫,等.脑梗死病人血清 STAT3、Wnt5A 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2025, 23(14): 2221-2224. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2025.14.025.

[17] 丁晓军,张友明,龚军辉,等.急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 EFT、血清 SFRP5 和 Wnt5a 水平变化及其与 PCI 术后支架内再狭窄的关系 [J]. *实用心电与临床诊疗*, 2025, 34(4): 501-507. DOI: 10.13308/j.issn.2097-5716.2025.04.005.

[18] Zhong Y, Ashrafian H, Szabo A, et al. MYL4 overexpression attenuates atrial fibrosis and contractile dysfunction in inherited atrial cardiomyopathy [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(1): 026789. DOI: 10.1161/JAHA.122.026789.

[19] Li X, Zhang J, Liu Z, et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals MLC (including MYL4) downregulation in cardiomyocytes during ischemic heart failure [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6610. DOI: 10.1038/s41467-021-26834-2.

[20] 张颖,李晶晶,刘恩香,等.阵发性心房颤动患者血清 HMGB1、MYL4 与射频消融术后复发的相关性研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2025, 24(10): 1028-1032. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2025.10.006.

[21] Zhu W, Zhang Y, Liu W, et al. Inhibition of histone deacetylase 5 attenuates cardiac remodeling in heart failure by regulating gene expression [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8): 510. DOI: 10.1038/s41419-023-05968-1.

[22] He X, Du T, Long T, et al. Signaling cascades in the failing heart and emerging therapeutic strategies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 134. DOI: 10.1038/s41392-022-00972-6.

[23] 范文俊,范杰,江渝芬.血清组蛋白去乙酰化酶 5 和 Smad 家族成员 7 对心房颤动患者射频消融术后复发的预测价值 [J]. *心脑血管病防治*, 2024, 24(10): 47-49. DOI: 10.3969/j.issn.1009-816x.2024.10.012.

(收稿日期: 2025-09-22)