

慢性心力衰竭患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平及其与心室重构、MACE 的关系*

谢燕妮¹, 涂艳^{1△}, 柳湘洁¹, 张丽萍¹, 沈莹¹, 胡有志²

1. 华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年医学科, 湖北武汉 430070;

2. 湖北省中医院心内科, 湖北武汉 430061

摘要:目的 探讨慢性心力衰竭(CHF)患者血清组织激肽释放酶 1(KLK1)、Krüppel 样因子 2(KLF2)、组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)水平及其与心室重构、主要不良心血管事件(MACE)的关系。方法 选取 2021 年 9 月至 2024 年 1 月华中科技大学同济医学院附属梨园医院收治的 147 例 CHF 患者作为 CHF 组,另选取同期在华中科技大学同济医学院附属梨园医院体检的 100 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平。采用 Pearson 相关分析 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平与心功能参数及心脏结构参数的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者发生 MACE 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合对 CHF 患者发生 MACE 的预测价值。结果 CHF 组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平、左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO)、左心室重构指数(LVRI)及血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均明显低于对照组,甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)、脑钠肽(BNP)水平及左心室质量指数(LVMI)均明显高于对照组,左心房内径(LAD)、左心室舒张末期径(LVEDD)、室间隔厚度(IVST)、左心室后壁厚度(LVPWT)均明显大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为Ⅳ级和Ⅲ级 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均低于Ⅱ级患者,且 NYHA 心功能分级为Ⅳ级 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均低于Ⅲ级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平与 LVEF、CO、LVRI 均呈正相关($P < 0.05$),与 LAD、LVEDD、IVST、LVPWT、LVMI 均呈负相关($P < 0.05$)。MACE 组 LVEF、CO 及血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均明显低于非 MACE 组,BNP 水平明显高于非 MACE 组,LVEDD 明显大于非 MACE 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 BNP 水平升高是 CHF 患者发生 MACE 的危险因素($P < 0.05$),血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平升高均是 CHF 患者发生 MACE 的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合预测 CHF 患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.794、0.764、0.785、0.910,3 项联合预测 CHF 患者发生 MACE 的 AUC 大于血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独预测的 AUC($Z = 3.972, 3.532, 2.960, P < 0.05$)。结论 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均降低,与心室重构及 MACE 的发生均有关,3 项联合对 CHF 患者发生 MACE 具有较高的预测价值。

关键词:慢性心力衰竭; 组织激肽释放酶 1; Krüppel 样因子 2; 组蛋白去乙酰化酶 4; 主要不良心血管事件

中图法分类号:R541.6;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)07-0865-08

Serum levels of KLK1, KLF2 and HDAC4 in patients with chronic heart failure and their relationship with ventricular remodeling and MACE*

XIE Yanni¹, TU Yan^{1△}, LIU Xiangjie¹, ZHANG Liping¹, SHEN Ying¹, HU Youzhi²

1. Department of Geriatrics, Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430070, China; 2. Department of Cardiology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei 430061, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of tissue kallikrein 1 (KLK1), Krüppel-like factor 2 (KLF2) and histone deacetylase 4 (HDAC4) in patients with chronic heart failure (CHF) and their relationship with ventricular remodeling and major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 147

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会中医药科研项目(ZY2021M047)。

作者简介:谢燕妮,女,主治医师,主要从事心力衰竭方向的研究。△ 通信作者,E-mail:udwchn@163.com。

引用格式:谢燕妮,涂艳,柳湘洁,等.慢性心力衰竭患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平及其与心室重构、MACE 的关系[J].检验医学与临床,2026,23(7):865-872.

CHF patients admitted to Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from September 2021 to January 2024 were selected as the CHF group, and 100 healthy people who underwent physical examination in Liyuan Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of KLK1, KLF2 and HDAC4 in all subjects. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum KLK1, KLF2, HDAC4 levels and cardiac function parameters and cardiac structure parameters in CHF patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of MACE in CHF patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum KLK1, KLF2 and HDAC4 alone and in combination for MACE in CHF patients. **Results** High density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level, left ventricular ejection fraction (LVEF), cardiac output (CO), left ventricular remodeling index (LVRI) and serum KLK1, KLF2, HDAC4 levels in CHF group were significantly lower than those in control group, the levels of triglyceride (TG), fasting plasma glucose (FBG), brain natriuretic peptide (BNP) and left ventricular mass index (LVMI) were significantly higher than those in the control group, the left atrial diameter (LAD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), ventricular septal thickness (IVST), and left ventricular posterior wall thickness (LVPWT) were all significantly larger than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum KLK1, KLF2 and HDAC4 in patients with New York Heart Association (NYHA) class IV and III were lower than those in CHF patients with NYHA class II, and the levels of serum KLK1, KLF2 and HDAC4 in CHF patients with NYHA class IV were lower than those in patients with NYHA class III, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum KLK1, KLF2, and HDAC4 levels in CHF patients were positively correlated with LVEF, CO, and LVRI ($P < 0.05$), and negatively correlated with LAD, LVEDD, IVST, LVPWT, and LVMI ($P < 0.05$). The levels of LVEF, CO and serum KLK1, KLF2 and HDAC4 in the MACE group were significantly lower than those in the non-MACE group, and the level of BNP was significantly higher than that in the non-MACE group, LVEDD was significantly higher in the MACE group than in the non-MACE group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of serum BNP level was a risk factor for MACE in CHF patients ($P < 0.05$), and the increase of serum KLK1, KLF2, and HDAC4 levels were protective factors for MACE in CHF patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum KLK1, KLF2 and HDAC4 alone and in combination for predicting MACE in CHF patients were 0.794, 0.764, 0.785 and 0.910 respectively, the AUC of combined prediction for MACE in CHF patients was greater than that of serum KLK1, KLF2 and HDAC4 alone ($Z = 3.972, 3.532, 2.960, P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of KLK1, KLF2 and HDAC4 in CHF patients are decreased, which are related to the occurrence of ventricular remodeling and MACE. The combination of the three items has a high predictive value for the occurrence of MACE in CHF patients.

Key words: chronic heart failure; tissue kallikrein 1; Krüppel-like factor 2; histone deacetylase 4; major adverse cardiovascular event

慢性心力衰竭(CHF)是由多种心脏疾病(如冠心病、先天性心脏病、扩张型心肌病等)引起的,是各种心脏疾病的终末期^[1]。心室重构是CHF进展的主要原因和关键步骤,可明显影响患者心功能^[2]。CHF患者具有较高的并发症发生风险,可导致再入院率和病死率均升高^[3]。因此,早期高效评估并进行干预治疗,对降低CHF患者主要不良心血管事件(MACE)的发生风险具有重要临床意义。组织激肽释放酶1(KLK1)是一种糖蛋白,其主要功能是催化低分子量激肽原,以生成缓激肽^[4]。缓激肽通过激活B2受体及下游信号传导,调节炎症、凝血、疼痛、血压控制和血管通透性等各种生理过程,在心脑血管疾病中发挥一定保护作用^[5]。Krüppel样因子2(KLF2)参与

内皮功能调节,具有抗炎和抗氧化作用,并且可调控内皮型一氧化氮合酶和血栓调节蛋白的表达^[6]。有研究表明,KLF2在心力衰竭的病理过程中亦发挥重要作用,其水平变化与心肌肥厚、纤维化及心功能恶化均密切相关,可能通过调控炎症反应、氧化应激及血管内皮功能参与心室重构的进程^[7]。组蛋白去乙酰化酶4(HDAC4)在心脏中呈高表达,在细胞质和细胞核之间穿梭,参与调控脂质代谢、内皮损伤、动脉粥样硬化和血管炎症^[8]。血清KLK1、KLF2、HDAC4均与心血管疾病有关,但其在CHF中的作用尚不清楚。因此,本研究通过检测CHF患者血清KLK1、KLF2、HDAC4水平,探讨其与心室重构及MACE发生的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 9 月至 2024 年 1 月华中科技大学同济医学院附属梨园医院收治的 147 例 CHF 患者作为 CHF 组。纳入标准:(1)符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018》^[9]中 CHF 的诊断标准,并经实验室和影像学检查确诊;(2)年龄 > 18 岁;(3)CHF 病程 > 3 个月;(4)美国纽约心脏病协会(NYHA)心功能分级为 II ~ IV 级。排除标准:(1)近 1 个月内发生急性代偿性心力衰竭或合并其他心脏疾病;(2)存在肝、肾功能不全;(3)患有免疫、感染、代谢性疾病或恶性肿瘤;(4)孕妇或产妇。CHF 组中男 82 例,女 65 例;年龄 36 ~ 82 岁,平均(65.76 ± 8.24)岁;基础疾病:冠心病 61 例,高血压 46 例,糖尿病 40 例。另选取同期在华中科技大学同济医学院附属梨园医院体检的 100 例健康体检者作为对照组。对照组中男 53 例,女 47 例;年龄 35 ~ 84 岁,平均(66.27 ± 8.96)岁。CHF 组和对照组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经华中科技大学同济医学院附属梨园医院医学伦理委员会审核批准(202107-096)。

1.2 方法

1.2.1 其他基线资料收集 收集所有研究对象入院时总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FBG)及脑钠肽(BNP)水平。

1.2.2 血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平检测 采集 CHF 患者入院 24 h 内、健康体检者体检当天清晨空腹肘前静脉血 5 mL,以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min 后提取血清,置于 -80 °C 冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平。其中人 KLK1 ELISA 试剂盒(货号:CSB-E11437h)购自武汉华美生物工程有限公司,人 KLF2(货号:XG-E101774)、HDAC4(货号:XG-E101455)ELISA 试剂盒均购自上海西格生物科技有限公司。

1.2.3 超声心动图检查 采用全数字彩色多普勒超声诊断仪[购自企晨(上海)医疗器械有限公司,货号:K2]对所有研究对象进行超声心动图检查,测定以下指标:(1)心功能参数,包括左室射血分数(LVEF)、心输出量(CO);(2)心脏结构参数,包括左心房内径(LAD)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、室间隔厚度(IVST)及左心室后壁厚度(LVPWT),并依据上述参数进一步计算左心室质量指数(LVMI)和左心室重构指数(LVRI)^[10]。

1.2.4 NYHA 心功能分级标准 按照 NYHA 心功能分级标准对所有 CHF 患者进行心功能分级。II 级:CHF 患者体力活动轻度受限,休息时无自觉症

状,但一般体力活动时可出现疲劳、心悸、呼吸困难或心绞痛;III 级:CHF 患者体力活动明显受限,休息时无不适,但低于一般体力活动(如日常起居活动)即可引起上述症状;IV 级:CHF 患者不能从事任何体力活动,休息状态下也存在心功能不全或心绞痛症状,任何体力活动后症状加重。

1.2.5 MACE 发生情况及分组 对出院后接受规范化治疗的 CHF 患者进行为期 12 个月的随访(通过门诊复查和电话随访)。随访终点事件为 MACE,包括缺血性脑卒中、恶性心律失常、急性心肌梗死、心力衰竭再住院及心源性死亡。发生上述任一事件者归为 MACE 组,未发生者归为非 MACE 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平与心功能参数及心脏结构参数的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 CHF 患者发生 MACE 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合对 CHF 患者发生 MACE 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组和 CHF 组其他基线资料及心功能参数、心脏结构参数比较 对照组和 CHF 组 TC、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);CHF 组 HDL-C 水平、LVEF、CO 及 LVRI 均明显低于对照组,TG、FBG、BNP 水平及 LVMI 均明显高于对照组,LAD、LVEDD、IVST、LVPWT 均明显大于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 对照组和 CHF 组血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平比较 CHF 组血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同 NYHA 心功能分级 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平比较 IV 级和 III 级 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均低于 II 级患者,且 IV 级 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均低于 III 级患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平与心功能参数和心脏结构参数的相关性 Pearson 相关分析结果显示,CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平与 LVEF、CO、LVRI 均呈正相关($P < 0.05$),与 LAD、LVEDD、IVST、LVPWT、LVMI 均呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 对照组和 CHF 组其他基线资料及心功能参数、心脏结构参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FBG (mmol/L)	BNP (pg/mL)	LVEF (%)	LAD (mm)
对照组	100	4.51±0.63	1.42±0.35	2.58±0.52	1.32±0.28	5.12±0.59	35.82±12.45	56.29±7.10	37.54±4.01
CHF 组	147	4.38±0.97	1.58±0.41	2.71±0.63	1.08±0.25	6.05±1.42	588.51±115.76	42.73±5.49	49.15±5.50
t		1.181	-3.190	-1.705	7.052	-6.193	-47.527	16.099	-19.185
P		0.239	0.002	0.089	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	LVEDD(mm)	CO(L/min)	IVST(mm)	LVPWT(mm)	LVMI(g/m ²)	LVRI(g/mL)
对照组	100	43.10±4.76	5.61±0.57	8.55±1.73	7.83±0.71	111.85±21.84	1.30±0.22
CHF 组	147	61.96±9.33	3.47±0.39	9.13±1.70	9.16±1.10	138.41±30.02	0.99±0.12
t		-20.850	32.518	-2.617	-11.550	-8.044	12.498
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 对照组和 CHF 组血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	KLK1 (ng/mL)	KLF2 (pg/mL)	HDAC4 (pg/mL)
对照组	100	26.35±6.62	82.10±12.57	46.49±6.48
CHF 组	147	21.57±4.14	71.61±11.35	39.51±5.13
t		6.417	6.824	9.023
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同 NYHA 心功能分级 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

NYHA 心功能分级	n	KLK1 (ng/mL)	KLF2 (pg/mL)	HDAC4 (pg/mL)
Ⅱ级	49	23.48±3.54	77.32±10.53	42.43±4.84
Ⅲ级	62	21.32±3.77*	72.56±9.66*	39.06±4.51*
Ⅳ级	36	19.40±3.62*#	62.33±9.45*#	36.31±4.29*#
F		13.157	24.205	19.116
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与Ⅱ级比较,* $P<0.05$,与Ⅲ级比较,# $P<0.05$ 。

2.5 MACE 组和非 MACE 组基线资料、心功能参数、心脏结构参数及血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平比较 随访 12 个月后无失访和死亡病例。非 MACE 组 108 例,MACE 组 39 例。MACE 组和非 MACE 组性别、年龄、基础疾病、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FBG、LAD、IVST、LVPWT、LVMI、LVRI 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);MACE 组 LVEF、CO 及

血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均低于非 MACE 组,LVEDD 大于非 MACE 组,BNP 水平高于非 MACE 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.6 CHF 患者发生 MACE 的影响因素 以 CHF 患者是否发生 MACE(是=1,否=0)作为因变量,因 LVEF、CO、LVEDD 为影像学指标,是一种量化指标,无法影响疾病的发生和进展,故剔除,最终以血清 BNP、KLK1、KLF2、HDAC4 作为自变量(均为实测值)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 BNP 水平升高是 CHF 患者发生 MACE 的危险因素($P<0.05$),血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平升高均是 CHF 患者发生 MACE 的保护因素($P<0.05$)。校正血清 BNP 后,血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平升高仍然是 CHF 患者发生 MACE 的保护因素($P<0.05$)。见表 6。

表 4 CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平与心功能参数、心脏结构参数的相关性

指标	KLK1		KLF2		HDAC4	
	r	P	r	P	r	P
LVEF	0.465	<0.001	0.433	<0.001	0.444	<0.001
LAD	-0.462	<0.001	-0.410	<0.001	-0.537	<0.001
LVEDD	-0.303	<0.001	-0.304	<0.001	-0.472	<0.001
CO	0.347	<0.001	0.402	<0.001	0.514	<0.001
IVST	-0.432	<0.001	-0.345	<0.001	-0.479	<0.001
LVPWT	-0.412	<0.001	-0.338	<0.001	-0.479	<0.001
LVMI	-0.319	<0.001	-0.451	<0.001	-0.388	<0.001
LVRI	0.536	<0.001	0.501	<0.001	0.538	<0.001

表 5 MACE 组和非 MACE 组基线资料、心功能参数、心脏结构参数及血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	基础疾病			TC(mmol/L)
		男	女		冠心病	高血压	糖尿病	
非 MACE 组	108	62(57.41)	46(42.59)	65.57±7.49	48(44.44)	35(32.41)	33(30.56)	4.45±1.13
MACE 组	39	20(51.28)	19(48.72)	66.29±7.86	21(53.85)	11(28.21)	10(25.64)	4.19±0.92
χ^2/t		0.436		-0.508	1.017	0.235	0.334	1.290
P		0.509		0.612	0.313	0.628	0.563	0.199

续表 5 MACE 组和非 MACE 组基线资料、心功能参数、心脏结构参数及血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	FBG(mmol/L)	BNP(pg/mL)
非 MACE 组	108	1.54±0.37	2.67±0.58	1.10±0.27	2.91±1.43	560.65±115.76
MACE 组	39	1.69±0.52	2.80±0.72	1.03±0.25	6.44±1.65	665.66±164.32
χ^2/t		-1.937	-1.123	1.414	-1.903	-4.316
P		0.055	0.263	0.159	0.059	<0.001

组别	n	LVEF(%)	LAD(mm)	LVEDD(mm)	CO(L/min)	IVST(mm)
非 MACE 组	108	43.68±5.26	48.63±5.76	61.05±8.76	3.56±0.45	9.03±1.58
MACE 组	39	40.10±5.38	50.59±5.28	64.48±8.45	3.22±0.31	9.41±0.76
χ^2/t		3.621	-1.861	-2.115	4.355	-1.441
P		<0.001	0.065	0.036	<0.001	0.152

组别	n	LVPWT(mm)	LVMl(g/m ²)	LVRl(g/mL)	KLK1(ng/mL)	KLF2(pg/mL)	HDAC4(pg/mL)
非 MACE 组	108	9.06±1.25	135.96±28.76	1.01±0.21	23.09±3.76	75.02±12.14	42.12±6.67
MACE 组	39	9.44±1.17	145.20±29.05	0.94±0.17	17.36±3.12	62.17±10.26	32.29±4.92
χ^2/t		-1.654	1.715	1.871	8.512	5.891	8.407
P		0.100	0.088	0.063	<0.001	<0.001	<0.001

表 6 CHF 患者发生 MACE 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
校正前					
BNP	0.365	0.157	5.415	1.441(1.059~1.960)	0.020
KLK1	-0.322	0.106	9.204	0.725(0.589~0.892)	0.002
KLF2	-0.200	0.073	7.481	0.819(0.710~0.945)	0.006
HDAC4	-0.282	0.081	12.152	0.754(0.643~0.884)	<0.001
常数项	17.854	3.997	19.957	—	<0.001
校正后					
KLK1	-0.365	0.088	17.230	0.694(0.584~0.825)	<0.001
KLF2	-0.091	0.027	11.364	0.913(0.866~0.963)	<0.001
HDAC4	-0.234	0.057	16.919	0.791(0.707~0.884)	<0.001
常数项	-21.842	4.000	29.815	—	<0.001

注:校正因素为血清 BNP;—表示无数据。

2.7 血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合对 CHF 患者发生 MACE 的预测价值 以 CHF 患者是否发生 MACE(是=1,否=0)作为状态变量,以血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。构建血清 KLK1、KLF2、HDAC4 联合

预测的 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P) = -21.842 - 0.365X_{\text{KLK1}} - 0.091X_{\text{KLF2}} - 0.234X_{\text{HDAC4}}$ 。结果显示,血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合预测 CHF 患者发生 MACE 的 AUC 分别为 0.794、0.764、0.785、0.910,3 项联合预测 CHF 患者发生 MACE 的 AUC 大于血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独预测的 AUC($Z = 3.972, 3.532, 2.960, P < 0.05$)。见图 1、表 7。

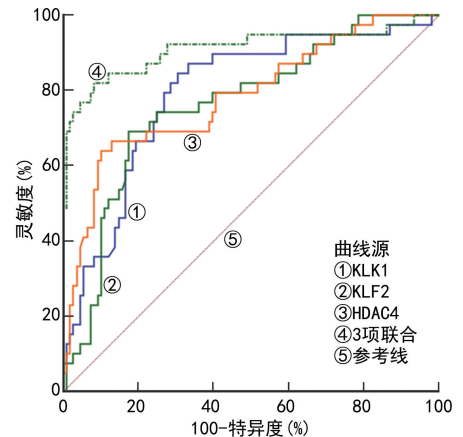


图 1 血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合预测 CHF 患者发生 MACE 的 ROC 曲线

表 7 血清 KLK1、KLF2、HDAC4 单独及 3 项联合对 CHF 患者发生 MACE 的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
KLK1	21.08 ng/mL	0.794(0.719~0.856)	84.62	69.44	0.541	<0.001
KLF2	66.88 pg/mL	0.764(0.687~0.830)	69.23	82.41	0.516	<0.001
HDAC4	36.17 pg/mL	0.785(0.709~0.848)	64.10	89.81	0.539	<0.001
3 项联合	—	0.910(0.842~0.945)	82.05	91.67	0.737	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

CHF 通常以呼吸困难、踝关节肿胀和乏力等症状为典型特征,可能伴有颈静脉压升高、肺部啰音和外周水肿等体征,由于心脏结构或功能异常引起,导致静息或应激时 CO 减少或心内压升高^[11]。心室重构是 CHF 发生和发展的基础机制,表现为心室壁增厚、心脏扩大、心脏重量增加及相关心肌纤维化,抑制其过程有利于改善 CHF 患者预后,降低 MACE 的发生风险^[12-13]。本研究结果显示,CHF 组 LVEF、CO 均低于对照组, LVRI 小于对照组, LAD、LVEDD、IVST、LVPWT、LVMI 均大于对照组,与梁卫章等^[14]研究结果一致。影像学检查(主要为超声心动图)可定量评估 CHF 患者的心功能及心脏结构改变,是病情评估和预后判断的重要依据。CO 和 LVEF 用于反映患者心功能, LAD、LVEDD、IVST、LVPWT、LVMI、LVRI 用于反映患者心室重构状态。当心肌受到缺血、缺氧和炎症细胞浸润影响后,细胞间质胶原沉积,心肌细胞发生坏死、肥大及变形,发生心室重构,促使心肌细胞供能不足,促进 CHF 发生^[15-17]。

KLK1 通过激肽 B2 受体信号传导表现出广泛的有益作用,包括减少心室重构、肾损伤和缺血性脑卒中,以及预防冠状动脉支架内再狭窄^[4]。CHF 患者 KLK1 水平降低,且随着 NYHA 心功能分级升高其水平降低。上调 KLK1 水平可通过抑制核因子- κ B (NF- κ B)通路激活减轻心室重构,并通过促进血管生成和抑制氧化应激,改善患者心脏功能^[18],与本研究结果一致。本研究结果显示,MACE 组血清 KLK1 水平明显降低,其水平升高为 CHF 患者发生 MACE 的保护因素,表明 KLK1 可能参与 MACE 的发病机制。KLK1 水平降低能够激活激肽系统,产生缓激肽,从而引发炎症反应,进一步加重心肌损伤,还可能通过激活金属蛋白酶,促进细胞外基质的降解和重塑,导致心肌纤维化和心脏结构改变^[5]。KLK1 基因表达上调可通过激活蛋白激酶 B 信号通路,进而抑制心肌组织氧化应激反应和减少心肌细胞程序性死亡,还能通过提高舒张血管的缓激肽水平减轻心肌超负荷状态,抑制钠重吸收,进而减轻病情进展,降低 MACE 的发生风险。此外, KLK1 可通过抑制转化生长因子- β 1/Smad3 信号通路,减少成纤维细胞活化及胶原沉积,改善心肌电传导的均一性,减少折返性心律失常(如室性心动过速、心室颤动)发生,从而可能降低心源性猝死发生风险^[19]。

KLF2 在内皮细胞中控制着大约 70% 的层流剪切力诱导的抗炎和抗血栓保护基因,在抵抗多种血管疾病(包括动脉粥样硬化、肺动脉高压等)中发挥核心作用。同时, KLF2 水平降低与心血管结局恶化相关^[20]。本研究发现, CHF 患者血清 KLF2 水平降低,且随着心功能分级升高而明显降低。KLF2 缺失会抑制血管内皮细胞的增殖和迁移,导致血管内皮功能损

伤,从而加重心肌缺血和缺氧,还会加剧心脏中性粒细胞积聚,进而促进心脏肥大和功能障碍。KLF2 缺失还会抑制内皮细胞中解偶联蛋白 2 表达,增加线粒体活性氧产生,并且抑制一磷酸腺苷活化蛋白激酶活化,从而促进叉头框蛋白 O1 表达,增强氧化应激和炎症反应,导致内皮功能障碍并加重心肌损伤^[6,21-22]。本研究进一步分析发现,发生 MACE 的患者血清 KLF2 水平明显降低,其水平升高为 CHF 患者发生 MACE 的保护因素。ZHANG 等^[23]研究表明, KLF2 基因表达的内皮细胞中衍生的细胞外囊泡可通过靶向 CC 基序趋化因子受体 2 蛋白抑制骨髓中 Ly6Chigh 单核细胞的动员,从而改善扩张型心肌病小鼠的心脏收缩功能,并减轻心室重构,由此表明 KLF2 在 MACE 的发生中发挥一定作用,有望成为预测 CHF 患者发生 MACE 的一个辅助因子。

HDAC4 通过与转录因子结合来调节基因的表达水平,其 N 端结构域可干扰肌细胞增强因子 2,阻止心肌肥厚^[24]。HU 等^[25]研究表明, lncRNA 肿瘤易感候选基因 11 通过促进 HDAC4 表达来抑制氧化修饰低密度脂蛋白诱导的心脏微血管内皮细胞损伤,延缓冠状动脉疾病进展。CHF 患者 HDAC4 水平降低,表明 HDAC4 与 CHF 有关, HDAC4 低表达可通过靶向多种转录因子(如转录因子叉头框蛋白 O3、NF- κ B)调节炎症细胞因子和黏附分子,进而参与 CHF 的发生。而 HDAC4 高表达能够通过去乙酰化修饰,抑制多种基因的表达,包括与心肌细胞肥大和纤维化相关的基因^[26]。本研究进一步分析发现, MACE 组血清 HDAC4 水平降低,且 HDAC4 水平升高是 MACE 发生的保护因素。可能是因为 HDAC4 通过抑制氧化应激、糖代谢重编程等作用来减轻内皮损伤,促进机体心肌损伤后修复,进而降低 MACE 的发生风险^[27-28]。

此外,本研究 Pearson 相关分析结果显示, CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平与心功能参数和心脏结构参数均相关,表明血清 KLK1、KLF2、HDAC4 会影响患者机体的心功能和心脏结构,进而促进 CHF 发展。由此提示, KLK1、KLF2、HDAC4 共同参与了对 CHF 患者心功能及心室重构进程的调控。KLK1 通过生成缓激肽,激活 B2 受体,进而促进一氧化氮与前列腺素释放,从而发挥扩张血管、改善心脏灌注、抑制纤维化和抗炎抗氧化的综合效应^[29]。KLF2 本身能诱导内皮型一氧化氮合酶表达并发挥抗炎作用,与 KLK1 的效应协同,共同保护心功能、延缓心室重构^[30]。HDAC4 可能通过锚定或抑制其他促肥厚、促凋亡的转录因子,从而间接抑制病理性基因表达^[31]。本研究进一步将血清 KLK1、KLF2、HDAC4 共同纳入 ROC 曲线分析,结果显示,血清 KLK1、KLF2、HDAC4 联合预测 CHF 患者发生 MACE 的 AUC 明显大于 3 项单独预测的 AUC。表

明血清 KLK1、KLF2、HDAC4 联合检测能够降低误诊率,可以更准确地预测 MACE 的发生。由此提示,血清 KLK1、KLF2、HDAC4 之间可能存在相互作用,在 CHF 的持续病理刺激下(如长期高血压、神经内分泌过度激活),可促进 HDAC4 去磷酸化及其向细胞核内转移。细胞核内 HDAC4 通过使染色质结构紧缩,直接抑制 KLF2 的基因转录,导致其表达下降。作为 KLF2 的关键下游靶基因,KLK1 的表达也随之降低。KLK1/KLF2 保护轴活性减弱,会削弱其通过激酶信号对 HDAC4 的磷酸化调控能力,导致 HDAC4 细胞核滞留减少,从而进一步加剧对保护轴的抑制,由此形成恶性循环,驱动心室重构持续进展,心脏功能不断恶化,最终导致心力衰竭再入院、恶性心律失常及心源性死亡等 MACE 发生。此外,临床常用的肾素-血管紧张素系统抑制剂,如血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂,可通过其抗炎、抗纤维化的核心作用,间接影响这一调控网络,它们可能通过减轻全身及心肌局部炎症,进而影响 KLK1、KLF2 水平,同时通过抑制纤维化进程,可能下调 HDAC4 的表达或活性^[29-31]。

综上所述,CHF 患者血清 KLK1、KLF2、HDAC4 水平均降低,与心室重构及 MACE 的发生均有关,3 项联合对 CHF 患者发生 MACE 具有较高的预测价值。但本研究纳入样本量较小,且均来自同一家医院,同时本研究不够深入,且缺乏外部队列验证,可能导致结果存在偏倚。未来应扩大样本量,构建 CHF 动物模型及细胞实验,综合应用分子生物学技术,深入探讨血清 KLK1、KLF2、HDAC4 在 CHF 发生和发展中的具体作用途径,验证研究结果的准确性,为临床应用提供参考依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 谢燕妮:研究设计与实施、数据收集与分析、论文初稿撰写;涂艳:研究指导、数据分析与解释、论文修改与审阅;柳湘洁、张丽萍:数据收集、样本检测、统计分析;沈莹、胡有志:文献调研、图表制作、论文格式校对。

参考文献

[1] COSTA R V C. NYHA classification and cardiopulmonary exercise test variables in patients with heart failure[J]. Arq Bras Cardiol, 2022, 118(6): 1124-1125.

[2] QI P, ZHAI Q, ZHANG X. RUNX1 facilitates heart failure progression through regulating TGF- β -induced cardiac remodeling[J]. PeerJ, 2023, 11: e16202.

[3] 赵冬, 赵绮旎, 于淼, 等. 血清 NGAL 水平在慢性心力衰竭患者心功能评价和主要心血管不良事件预测中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2022, 26

(3): 374-378.

- [4] KASNER S E, BATH P M, HILL M D, et al. Recombinant human tissue kallikrein-1 for treating acute ischemic stroke and preventing recurrence[J]. Stroke, 2025, 56(3): 745-753.
- [5] MOHAMMADI K, SHAFIE D, GHOMASHI N, et al. Kinin-kallikrein system: new perspectives in heart failure[J]. Heart Fail Rev, 2024, 29(3): 729-737.
- [6] TURKISTANI A, AL-KURAI SHY H M, AL-GAREEB A I, et al. Pharmacological characterization of the antidiabetic drug metformin in atherosclerosis inhibition: a comprehensive insight[J]. Immun Inflamm Dis, 2024, 12(8): e1346.
- [7] TANG X, WANG P, ZHANG R, et al. KLF2 regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression[J]. J Clin Invest, 2022, 132(3): e147191.
- [8] WANG Y, YUAN J, LIU H, et al. Elevated meteorin-like protein from high-intensity interval training improves heart function via AMPK/HDAC4 pathway[J]. Genes Dis, 2023, 11(6): 101100.
- [9] 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.
- [10] XU Y, LIN J, LIANG Y, et al. Prognostic value of left ventricular remodelling index in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2021, 22(10): 1197-1207.
- [11] AMAECHI U M, AIWUYO H O, EWELUKWA C, et al. Assessing iron status in chronic heart failure patients by using serum ferritin and transferrin saturation levels: a cross-sectional descriptive study[J]. Cureus, 2023, 15(5): e39425.
- [12] STASSEN J, KHIDIR M, GALLOO X, et al. Prognostic implications of staging cardiac remodeling in patients undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. Int J Cardiol, 2022, 355: 65-71.
- [13] 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.
- [14] 梁卫章, 石建平, 柴丽娜, 等. 血清组织蛋白酶 K、解聚蛋白样金属蛋白酶-7 与慢性心力衰竭患者心室重构和预后的关系[J]. *检验医学*, 2023, 38(10):919-925.
- [15] 段宏宇, 刘丹, 王国强. 慢性心力衰竭患者血清 miR-217 和 miR-665 表达与心功能和心肌重构的关系研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2024, 16(9):1112-1115.
- [16] 朱慎慎, 胡艳敏, 王钰莹, 等. 肌肉生长抑制素 8 和沉默信息调节因子 4 与老年慢性心力衰竭心肌重构和心功能损伤的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(11):1287-1291.
- [17] MENG X, ZHANG K, ZENG W J, et al. Expression and clinical implications of pro-BNP and soluble ST2 in chronic heart failure[J]. *Br J Hosp Med*, 2024, 85(12):1-13.
- [18] HUANG S, CHEN M, YU H, et al. Co-expression of tissue kallikrein 1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 improves myocardial ischemia-reperfusion injury by promoting angiogenesis and inhibiting oxidative stress[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2):166.
- [19] 陈定中, 杨雯, 冯燕菊, 等. 血清 SFRP5、KLK1 联合检测对 ST 段抬高心肌梗死患者 PCI 术后无复流的预测价值[J]. *检验医学*, 2025, 40(1):84-89.
- [20] JOSHI D, COON B G, CHAKRABORTY R, et al. Endothelial γ -protocadherins inhibit KLF2 and KLF4 to promote atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(9):1035-1048.
- [21] WU Y, SONG Y, XIE N, et al. KLF2-dependent transcriptional regulation safeguards the heart against pathological hypertrophy[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2025, 199:62-77.
- [22] ZHAO X, XIAO Y, JIANG M, et al. Pharmacological and toxicological roles of Krüppel-like factors (KLFs) in the cardiovascular system: a review[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1):506.
- [23] ZHANG W, CHEN Z, QIAO S, et al. The effects of extracellular vesicles derived from Krüppel-like factor 2 overexpressing endothelial cells on the regulation of cardiac inflammation in the dilated cardiomyopathy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):76.
- [24] ZHAO J, LI L, WANG X, et al. KN-93 promotes HDAC4 nucleus translocation to promote fatty acid oxidation in myocardial infarction[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 438(2):114050.
- [25] HU K, HUANG M J, LING S, et al. LncRNA CASC11 upregulation promotes HDAC4 to alleviate oxidized low-density lipoprotein-induced injury of cardiac microvascular endothelial cells[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(8):758-768.
- [26] GUO Z, WU Y, FENG Q, et al. Circulating HDAC4 reflects lipid profile, coronary stenosis and inflammation in coronary heart disease patients[J]. *Biomark Med*, 2023, 17(1):41-49.
- [27] CHEN F, LI J, ZHENG T, et al. KLF7 alleviates atherosclerotic lesions and inhibits glucose metabolic reprogramming in macrophages by regulating HDAC4/miR-148b-3p/NCOR1[J]. *Gerontology*, 2022, 68(11):1291-1310.
- [28] 李永光, 迟京霞, 孙光宗, 等. 血清抗菌肽 37、HDAC4 对急性心肌梗死患者 PCI 术后发生不良心血管事件的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(14):2102-2106.
- [29] HAN S, TIAN X, KONG F, et al. Correlation of serum KLF1 and SOX6 levels with major adverse cardiovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Transl Res*, 2025, 17(3):1872-1881.
- [30] RIASCOS-BERNAL D F, SIBINGA N E. Neutrophil extracellular traps in cardiac hypertrophy: a KLF2 perspective[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3):e156453.
- [31] HELMSTADTER K G, LJUBOJEVIC-HOLZER S, WOOD B M, et al. CaMK II and PKA-dependent phosphorylation co-regulate nuclear localization of HDAC4 in adult cardiomyocytes[J]. *Basic Res Cardiol*, 2021, 116(1):11.

(收稿日期:2025-09-21 修回日期:2025-11-28)

(编辑:周晓凤 陈秋莲)