

• 短篇论著 •

外周血 snoRNA 单一及组合 panel 对原发性肝癌的诊断价值*

陈志国¹, 盛静², 赵著洋², 阳莎², 冯柳², 吴宏博², 唱凯², 陈磊^{1△}

陆军军医大学第一附属医院: 1. 消化内科; 2. 检验科, 重庆 400038

摘要:目的 探讨外周血中小核仁 RNA(snoRNAs)单一及组合 panel 在肝细胞癌(HCC)患者中的水平差异以及联合甲胎蛋白(AFP)在临床诊断中的应用价值。方法 选取 2022 年 12 月至 2023 年 8 月该院就诊的 35 例 HCC 患者(其中 AFP 阳性 30 例, AFP 阴性 5 例)作为研究对象(住院期间接受了“腹腔镜下肝段切除术”),另选择同期于该院体检的 35 例体检健康者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测 HCC 组患者术前以及对照组外周血中 5 条 snoRNAs(SNORD17、SNORA42、SNORD52、SNORD105 和 SNORD126)的表达水平以及检测 HCC 组患者术前术后外周血中 AFP 的水平,并建立受试者工作特征(ROC)曲线对表达差异具有统计学意义的 snoRNAs 的诊断价值进行评估。结果 所研究的 5 条 snoRNA 中发现有 3 条 snoRNA 在 AFP 阳性和阴性的原发性 HCC 患者与健康人群外周血的表达水平比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),其中 SNORD52、SNORA42 表达显著升高;SNORD17 表达显著下降。ROC 曲线显示 SNORD17、SNORA42、SNORD52 以及联合指标均具有较高的诊断效能,snoRNAs 联合 AFP 能进一步有效地提高诊断效能。并且在术后 7 d,HCC 患者的 SNORD52、SNORA42 表达下降($P < 0.05$),而 SNORD17 表达水平较术前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 外周血中小核仁 RNA SNORD52、SNORD17 和 SNORA42 是一组与 HCC 诊断相关的潜在分子标志物,进一步联合现有的肿瘤标志物 AFP 能够极大地提高诊断效能,这对 HCC 的诊断与鉴别具有较高的临床价值。

关键词:小核仁 RNA; 肝细胞癌; 分子诊断; 生物标志物; 外周血**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.024 **中图法分类号:**R735.7**文章编号:**1673-4130(2024)10-1267-06 **文献标志码:**A

肝细胞癌(HCC)是癌症相关死亡的第四大原因,在全球新发病例中排名第六,根据统计数据分析,HCC 患者 5 年生存率低至 12%^[1]。HCC 发生的危险因素,主要包括慢性肝炎病毒感染、脂肪萎缩性糖尿病、过量饮酒、非酒精性脂肪性肝病等^[2]。目前手术切除是 HCC 的主要治疗方法。然而,HCC 具有较大的隐匿性,大多数患者发现并就诊时就已经是中晚期阶段,导致手术切除后 HCC 患者的预后效果和生存期大打折扣。并且,对于无法进行手术治疗的患者所能够采取的治疗方式有限^[3]。

目前临床上应用的血清肿瘤标志物甲胎蛋白(AFP)特异度不强,在肝炎、肝硬化、妊娠或者是胚胎源性的肿瘤等情况下也会导致血清中 AFP 的含量升高。因此在临床血清学诊断上亟须寻找针对 HCC 的新型特异性标志物,能够在早期诊断患者肝癌状态,并辅助评估患者预后。

外周血中小核仁 RNA(snoRNAs)是一类全长 60~300 个核苷酸的非编码 RNA,可以根据其保守区域分为 C/D snoRNAs 和 H/ACA snoRNAs^[4]。其

中 box C/D snoRNA 主要指导 2'-O-甲基转移酶纤维蛋白对 RNA 进行甲基化,box H/ACA snoRNA 主要进行假尿苷修饰^[5]。这两种类型的 snoRNAs 都能结合特定的保守蛋白伴侣,形成被称为小核仁核糖核蛋白复合物(snoRNPs)^[6]。并且,box C/D 和 H/ACA 的 snoRNAs 在整个进化过程中高度保守,并以体液高丰度存在于迄今为止所检测的所有真核生物中^[7]。但近年来的研究发现^[8],snoRNAs 在许多疾病的发生、发展、诊断,预后评估中都有着显著的差异性表达并且扮演着重要的调控作用,尤其在 HCC、乳腺癌,肺癌,卵巢癌等多种恶性肿瘤^[9-10]。SnoRNA 的高保守特性,血液中存在的高丰度优势,组织样本中的高差异表达使其具备有作为癌症标志物的基本属性^[11]。

本研究利用外周血提取总 RNA 的方法并借助实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)技术主要针对 5 种 snoRNAs(SNORD52、SNORD17、SNORD126、SNORA42 和 SNORD105)在 HCC 患者相较于健康人血液中的表达量差异,并且联合 AFP 来提高对 HCC 的诊断价值。

* 基金项目:大学人才库培养(XZ-2019-505-017)。

△ 通信作者,E-mail:chenlei1977603@126.com。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 12 月至 2023 年 8 月于本院就诊的年龄大于 40 岁的男性 HCC 患者 35 例为 HCC 组(其中 AFP 阳性 30 例, AFP 阴性 5 例),均经过病理诊断证实且未进行临床手术操作。另选择同期年龄大于 40 岁的男性体检健康者 35 例为对照组。该研究经过本院伦理审查委员会批准(KY: 2020146)。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 收集符合纳入实验研究的标准的肝癌患者以及健康体检者血液标本各 35 例,并将 HCC 患者术前术后以及健康体检者新鲜血液进行 EDTA 抗凝处理后置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。

1.2.2 引物设计 从 NCBI 网站查阅下载所研究的 snoRNA 序列,设计引物后通过基于与局部比对算法的搜索工具(BLAST)进行引物评估。委托上海生工生物工程公司合成 SNORD52、SNORD17、SNORD126、SNORA42、SNORD105 及内参 U6 引物。见表 1。

表 1 snoRNA 引物序列

基因	序列(5'→3')
SNORD52	上游引物序列 5'-GGGAATGATGATTTTCACAGACT-3' 下游引物序列 5'-TGACATCATGACCAGCATCG-3'
SNORD17	上游引物序列 5'-GTAGCCTGAAAATGCCCTGC-3' 下游引物序列 5'-CCCTGCTGACACCAACCATT-3'
SNORD126	上游引物序列 5'-AGTTTGCCATGATGAAATGC-3' 下游引物序列 5'-CTCAGAGCATGTGTTTAATCAG-3'
SNORA42	上游引物序列 5'-TGGATTTATGGTGGGTCCTTCTCTG-3' 下游引物序列 5'-CAGGTAAGGGGACTGGGCAATGGTT-3'
SNORD105	上游引物序列 5'-TCTCTCATGATGAACACATATGCC-3' 下游引物序列 5'-CCATCTCTTCTCAGAGCGTTTA-3'
内参 U6	上游引物序列 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3' 下游引物序列 5'-CGCTTCAAATTTGCGTGCAT-3'

1.2.3 总 RNA 提取 根据柱式全血总 RNA 抽提纯化试剂盒(上海生工生物工程公司)说明书严格操作:取 200 μL 抗凝血液,加入 500 μL DEPC-treated ddH₂O 震荡混匀,8 000 r/min $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心 1 min,弃上清。加入 200 μL Buffer Rlysis-RG,立即震荡混匀,室温放置 3 min。再加入 400 μL Buffer NS,震荡混匀。12 000 r/min $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ 离心 5 min,取上清液于 1.5 mL RNase-free 的离心管中。向上清液中加入 1/2 体积无水乙醇,充分混匀。将吸附柱放入收集管中,用移液器将溶液全部加至吸附柱中,静置 1 min,室温 12 000 r/min 离心 1 min,倒掉收集管中的废液。将吸附柱放回收集管中,加入 500 μL GT Solution,静置 1 min,室温 10 000 r/min 离心 1 min,倒掉收集管中的废液。将吸附柱放回收集管中,加入 500 μL NT Solution,静置 2 min,在室温下 10 000 r/min 离心 1 min,倒掉收集管中废液。将吸附柱放回收集管中,在室温下 12 000 r/min 离心 2 min。将吸附柱放入 RNase-free 的 1.5 mL 离心管中,在吸附膜中央加入 30~50 μL DEPC-treated ddH₂O,静置 2 min,在室温下 12 000 r/min 离心 2 min,将所得到的 RNA 溶液置于 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。取 2.0 μL RNA 使用 NanoDrop

1.0(NanoDrop Technologies)测定提取的 RNA 样品的浓度和纯度。另取 1.0 μL RNA 通过琼脂糖凝胶电泳对 RNA 完整性进行检测。

1.2.4 逆转录反应 根据 AMV 第一链 cDNA 合成试剂盒(上海生工生物工程公司)说明书严格操作。样本总反应体系(20 μL):1 μg 总 RNA 以上产物,1 μL Oligo dT(0.56 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$),4 μL RNase free ddH₂O 在冰浴的条件下加样后轻轻混匀离心 3~5 s,65 $^{\circ}\text{C}$ 温浴 5 min 再冰浴 30 s 然后离心 3~5 s。将上述体系在冰浴的条件下加入以下组分:4 μL 5 \times Reaction Buffer,1 μL RNase Inhibitor (40 U/ μL),2 μL dNTP Mix(10 mmol/L),2 μL AMV RT(10 U/ μL)轻轻混匀离心 3~5 s,在 PCR 仪上进行反转录反应。反应条件:42 $^{\circ}\text{C}$ 45 min,85 $^{\circ}\text{C}$ 5 min。将逆转录产物置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存用于后续实验。

1.2.5 PCR 扩增 按照 2 \times SG Fast qPCR 预混液(BBI,中国)的试剂盒说明书严格操作并使用 Bio-Rad CFX96 qPCR 仪(Biorad)进行 qPCR。每个基因设置 3 个复孔,另外每个样本相同设置 1 个 U6 内参基因。qPCR 总反应体系(20 μL):10 μL 2 \times SG Fast qPCR 预混液,0.4 μL 10 μM 上、下游引物,2 μL DNF buff-

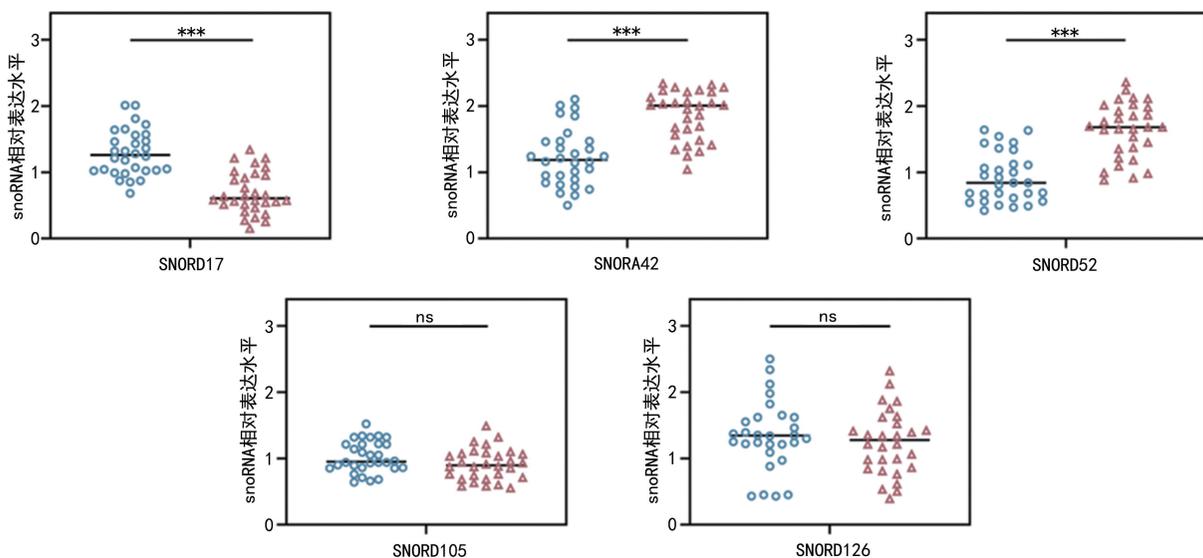
er, 6 μ L cDNA 以上产物, 1.2 μ L ddH₂O 水。反应条件: 95 $^{\circ}$ C 3 min; 95 $^{\circ}$ C 3 s, 60 $^{\circ}$ C 30 s, 40 个循环。

1.2.6 相对表达水平计算 通过 qPCR 的温度熔解曲线判断实验准确性。以 U6 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算各个 snoRNA 在血液中的水平。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 9 以及 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, HCC 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 利用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析具有差异表达 snoRNA 以及联合指标应用对 HCC 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

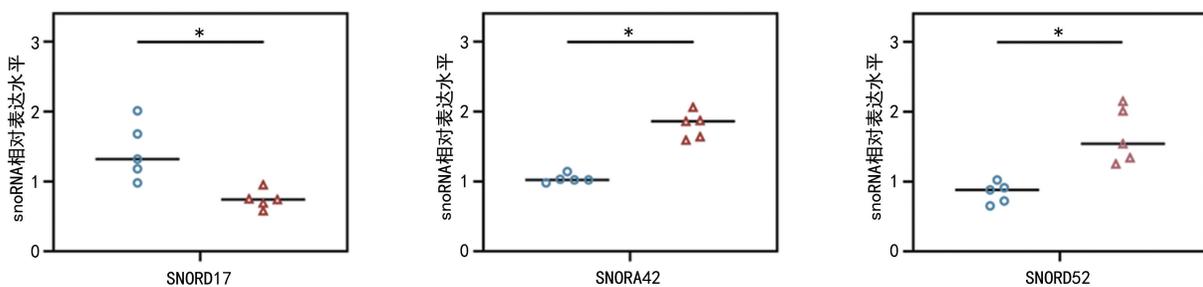
2 结果

2.1 血液中 5 种 snoRNAs 的相对表达水平 HCC 组 (AFP 阳性 30 例) 相较于对照组表达 SNORD52、SNORA42 显著升高; SNORD17 表达显著下降, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 1。其余两条 SNORD126、SNORD105 表达比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本文又验证了在 AFP 阳性的 HCC 患者中有意义的 SNORD52、SNORA42 及 SNORD17 在 AFP 阴性患者中差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见图 2。



注: *** 为 $P < 0.001$, ns 为差异无统计学意义; \circ 为对照组; \triangle 为 HCC 组 (AFP 阳性)。

图 1 正常组与肝癌组 (AFP 阳性 30 例) 血液中 snoRNA 的相对表达水平比较



注: * 为 $P < 0.05$, ns 为差异无统计学意义; \circ 为对照组; \triangle 为 HCC 组 (AFP 阴性)。

图 2 正常组与肝癌组 (AFP 阴性 5 例) 血液中 snoRNA 的相对表达水平比较

2.2 snoRNAs 与甲胎蛋白 (AFP) 的原发性肝癌诊断价值 鉴于上述表达差异有统计学意义的 3 条 snoRNA 进行 ROC 曲线分析其临床诊断价值。以 SNORD17、SNORA42、SNORD52 作为检验变量, 分别对对照组和 HCC 组作为检验标量, 以灵敏度为 Y 轴, 以“1-特异度”为 X 轴分别绘制 ROC 曲线, 同时, AFP 联合 snoRNAs 进行绘制 ROC 曲线。结果表明 snoRNA 单一及联合指标均具有临床诊断价值, 但均小于 1, 将 3 条 snoRNA 与 AFP 联合后曲线下面积

(AUC) = 1; 说明 SNORD17、SNORA42、SNORD52 表达量与原发 HCC 密切相关, snoRNAs 与 AFP 联合能够有效的提高临床诊断价值。见表 2。

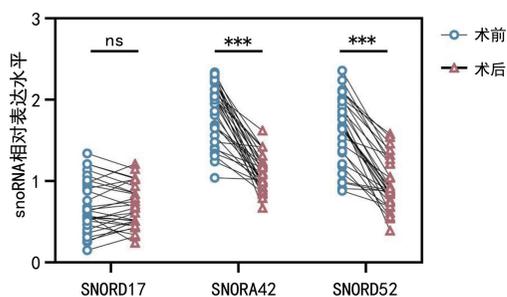
2.3 snoRNAs 术前术后的差异分析 鉴于上述表达差异有统计学意义的 3 条 snoRNA 进行 HCC 组术前术后表达量分析, 以 SNORD52、SNORD17 以及 SNORA42 为 X 轴, 表达量为 Y 轴, 进行术前及术后进行比较, 结果表明术后 SNORD52 和 SNORA42 表达水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$),

SNORD17 表达量差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 进一步说明 SNORA42 和 SNORD52 与 HCC 密切相

关。见图 3。

表 2 snoRNA 以及联合指标用于原发性肝癌诊断的 ROC 曲线分析

检测指标	AUC	SE ^a	P	95%CI
SNORD17	0.897	0.039	<0.001	0.821~0.973
SNORA42	0.867	0.045	<0.001	0.778~0.955
SNORD52	0.897	0.038	<0.001	0.822~0.971
SNORD17+SNORA42	0.953	0.024	<0.001	0.907~0.999
SNORD17+SNORD52	0.954	0.024	<0.001	0.907~1.000
SNORA42+SNORA52	0.929	0.030	<0.001	0.869~0.989
三者联合	0.986	0.012	<0.001	0.961~1.000
AFP+SNORD17+SNORA42+SNORD52	1.000	0.000	<0.001	1.000~1.000



注: *** 为 $P < 0.001$, ns 为差异无统计学意义。

图 3 肝癌组术前与术后血液中 snoRNA 的相对表达水平比较

3 讨论

HCC 是一种高侵袭性的恶性肿瘤,与全球范围内相当大的社会经济负担相关。中国占全球肝癌病例及相关死亡的近 50%, 尽管城市和农村地区在发病率和死亡率方面存在显著差异^[12]。部分肝切除术、肝移植、射频消融术 (RFA) 和经导管动脉化疗栓塞 (TACE) 对 HCC 的疗效有限, 患者的生存率较低^[13]。多年来, HCC 的发生一直被认为是一个多阶段的过程, 包括遗传和表观遗传学的变化以及外部微环境因素, 最终导致肝细胞的恶性转化^[14]。目前, 由于缺乏理想的 HCC 诊断生物标志物, 导致一旦确诊患者即为中晚期。并且手术后复发主要也是因为肝内转移和肝外转移引起的, 这也是 HCC 患者预后不良的主要原因^[15]。因此识别新的标志物对不能手术的患者早期诊断和治疗至关重要。在这个实验研究中, 本文通过查阅相关 snoRNA 与 HCC 研究的前沿文献资料中筛选出在 HCC 组织中表达上升的 5 条 snoRNAs (SNORD52、SNORD17、SNORD126、SNORA42 和 SNORD105), 探究其能否在血液中能够有显著的^[16-17]表达差异。

SnoRNAs 被认为是一类特征最好的 ncRNAs。在脊椎动物中, 除了少数由 RNA 聚合酶 II 自主转录

的 snoRNAs 外, 大多数 snoRNAs 都编码在蛋白质编码或非编码基因的内含子中^[15]。有研究表明, snoRNAs 在多种类型的癌症中具有抑癌或致癌功能, 并参与了许多生物癌症过程, 包括细胞死亡、侵袭和转移的激活、血管生成和持续增殖信号^[18]。关于 snoRNAs 与肿瘤发生或癌症进展之间的关系的数据不断积累, 但它们在细胞转化中的功能机制尚不清楚^[19]。有研究表明, 许多 snoRNAs 是稳定的, 可以在体液中检测到, 包括癌症患者的血浆、血清和尿液^[20]。其表达水平与亚型的诊断、预后和分类密切相关。鉴于这些特性, snoRNAs 有可能成为癌症的生物标志物。在这个研究中, 本文发现有 3 条 snoRNA (SNORD52、SNORD17、SNORA42) 在肝癌患者与健康人群外周血中的表达差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。并且其在区分健康人群和 HCC 患者是具有较好的诊断效能, 提示血液 snoRNA 可以成为一种潜在的肝癌诊断分子标志物。

SNORD52 是由 snoRNA 宿主基因 32 (SNHG32) 的内含子编码的具有 64 个核苷酸的一类 C/D snoRNA。到目前为止, SNORD52 的功能在很大程度上是未知的^[21]。LI 等^[16]首次提供了肝癌患者组织中的 SNORD52 表达失控的证据, 表明 SNORD52 为 upf1 调控的 snoRNA。同时在 80 个 HCC 组织和不同的 HCC 细胞系中均观察到 SNORD52 的表达上调, 并于 HCC 患者的不良预后密切相关, 证实 SNORD52 在肝癌中作为一种功能相关的 snoRNA。另外, 他们在机制上表明 SNORD52 通过与 CDK1 结合, 增加其蛋白或磷酸化水平, 从而促进 HCC 的发生。新发现的 Upf1/SNORD52/CDK1 信号通路参与了 HCC 的发生。SNORA42 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 组织中高表达, 并与患者预后不良相关。它在结直肠癌 (CRC) 中也有致癌作用, 并已被确定为前列腺癌^[6-9]

的预后标志物。它在 HCC 中的作用在 WANG 等^[17]的研究中被发现。SNORA42 在 HCC 组织中表达上调,并与不良预后相关。此外,在 HCC 细胞系中敲除 SNORA42 可以抑制它们的增殖和迁移,而其异位表达的作用则相反。此外,SNORA42 基因敲掉的 HCC 细胞在体内形成肿瘤的能力明显受损使得细胞周期阻滞在 G₀/G₁ 期。KEGG 富集分析进一步证实了 SNORA42 敲掉细胞中差异表达的基因在 p53 信号通路和细胞周期中富集。在机制上,SNORA42 通过抑制 p53 信号通路,通过促进细胞周期过渡和防止细胞凋亡来发挥其致癌作用。SNORD17 是一种 C/D snoRNA,首次在小鼠中被发现,执行 rRNA 的 2'-核糖甲基化的作用。LIANG 等^[22]研究发现 SNORD17 通过 NPM1/mybbp1a 介导的正反馈回路促进了 HCC 的进展。并且进一步研究以 SNORD17 为靶点的 ASOs 成功地抑制了小鼠异种移植模型中的肿瘤生长,这为控制顽固性 HCC 提供了一种潜在的策略。

本实验基于前沿研究在组织层面中已被证实具有 HCC 诊断和临床意义的 snoRNA,进一步探究其在血清学诊断中的作用与意义。本实验通过结合临床资料信息以及 qPCR 检测 5 条 snoRNA (SNORD52、SNORD17、SNORD126、SNORA42 和 SNORD105)在原发性肝癌患者和健康人群血液中的表达差异,证实了其中 3 条 snoRNA (SNORD52、SNORD17、SNORA42)在 HCC 中的差异水平以及其诊断意义。结果表明,通过检测血液中 SNORD52、SNORD17、SNORA42 的水平变化,可以区分 HCC 和健康人群并且提示诊断肝癌。另外,ROC 曲线分析提示 3 条 snoRNA 均有良好的诊断准确率。同时,患者进行“腹腔镜下肝段切除术”术后 7 d,SNORD52、SNORA42 表达量下降,SNORD17 表达量较术前比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),进一步说明 SNORD52、SNORA42 与原发性肝癌有着密切关系。由于原发性 HCC 患者中 SNORD17 表达量低,术后 SNORD17 表达量变化不明显,所以导致术前术后改变不明显,但可用于原发性肝癌筛查。AFP 已经普遍用于临床筛查 HCC,但 AFP 升高并非局限于 HCC,许多肝脏疾病(慢性活动性肝炎、肝硬化等)以及其他部位肿瘤也会导致 AFP 升高。同时,并非所有的原发性 HCC 都会导致 AFP 升高,大约 30% 的原发性 HCC 患者 AFP 为阴性,本研究中发现 AFP 阴性的原发性肝 HCC 患者中 SNORD52、SNORD17、SNORA42 差异也具有统计学意义,可以提示或者诊断原发性 HCC,所以 snoRNA 具有较高的诊断价值。结合 snoRNA 高丰度,高保守、稳定性和血液样本易获取的优点,将 AFP 与外周血中的 SNORD52、SN-

ORD17、SNORA42 进行联合检测,能够提高 HCC 的检出率,对诊断 HCC 可能具有更突出、更高的临床价值与应用。

参考文献

- [1] KOBAYASHI K, OGASAWARA S, TAKAHASHI A, et al. Transition of molecular target agent therapy in advanced hepatocellular carcinoma: a multicenter, retrospective study[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3_Suppl): S317.
- [2] CRAIG A J, FELDEN J V, GARCIA-LEZANA T, et al. Tumour evolution in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 139-152.
- [3] XIAO L, WANG J, JU S, et al. Disorders and roles of tsRNA, snoRNA, snRNA and piRNA in cancer [J]. *J Med Genet*, 2022, 59(7): 623-631.
- [4] CHALLAKKARA M F, CHHABRA R. snoRNAs in hematopoiesis and blood malignancies: a comprehensive review [J]. *J Cell Physiol*, 2023, 238(6): 1207-1225.
- [5] LIN L M, PAN Q, SUN Y M, et al. Small nucleolar RNA is potential as a novel player in leukemogenesis and clinical application [J]. *Blood Sci*, 2021, 3(4): 122-131.
- [6] KYRIAZI A A, PAPIRIS E, KALYVIANAKIS K K, et al. Dual effects of non-coding RNAs (ncRNAs) in cancer stem cell biology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6658.
- [7] BERGERON D, LAFOREST C, CARPENTIER S, et al. SnoRNA copy regulation affects family size, genomic location and family abundance levels [J]. *BMC Genomics*, 2021, 22(1): 414.
- [8] LI J N, WANG M Y, CHEN Y T, et al. Expression of SnoRNA U50A is associated with better prognosis and prolonged mitosis in breast cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(24): 6304.
- [9] QU X, SHI Z, GUO C, et al. Identification of a novel six-gene signature with potential prognostic and therapeutic value in cervical cancer [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(19): 6881-6896.
- [10] LEE K Y, SEO Y, IM J H, et al. Molecular signature of extracellular vesicular small non-coding RNAs derived from cerebrospinal fluid of leptomeningeal metastasis patients: functional implication of miR-21 and other small RNAs in cancer malignancy [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(2): 209.
- [11] ASHRAFIZADEH M, MOHAN C D, RANGAPPA S, et al. Noncoding RNAs as regulators of STAT3 pathway in gastrointestinal cancers: roles in cancer progression and therapeutic response [J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(5): 1263-1321.
- [12] HE Y, WU Y, MEI B, et al. A small nucleolar RNA, SNORD126, promotes adipogenesis in cells and rats by activating the PI3K-AKT pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(4): 3001-3014.

- [13] CHANG T, JINGYI C, LU C, et al. Noncoding RNAs serve as diagnosis and prognosis biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Chem, 2019, 65(7):905-915.
- [14] LEE H R, JEUNG E B, CHO M H, et al. Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors[J]. J Cell Mol Med, 2013, 17(1):1-11.
- [15] YAN H, BU P. Non-coding RNA in cancer[J]. Essays Biochem, 2021, 65(4):625-639.
- [16] LI C, WU L, LIU P, et al. The C/D box small nucleolar RNA SNORD52 regulated by Upf1 facilitates hepatocarcinogenesis by stabilizing CDK1[J]. Theranostics, 2020, 10(20):9348-9363.
- [17] WANG G, LI J, YAO Y, et al. Small nucleolar RNA 42 promotes the growth of hepatocellular carcinoma through the p53 signaling pathway[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1):347.
- [18] ZHANG Z, ZHANG J, DIAO L, et al. Small non-coding RNAs in human cancer: function, clinical utility, and characterization[J]. Oncogene, 2021, 40(9):1570-1577.
- [19] DSOUZA V L, ADIGA D, SRIHARIKRISHNAA S, et al. Small nucleolar RNA and its potential role in breast cancer-a comprehensive review[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2021, 1875(1):188501.
- [20] KITAGAWA T, TANIUCHI K, TSUBOI M, et al. Circulating pancreatic cancer exosomal RNAs for detection of pancreatic cancer[J]. Mol Oncol, 2018, 13(2):212-227.
- [21] DING Y, SUN Z, ZHANG S, et al. Downregulation of snoRNA SNORA52 and its clinical significance in hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(3):1-7.
- [22] LIANG J, LI G, LIAO J, et al. Non-coding small nucleolar RNA SNORD17 promotes the progression of hepatocellular carcinoma through a positive feedback loop upon p53 inactivation[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(5):988-1003.

(收稿日期:2023-09-15 修回日期:2024-01-10)

• 短篇论著 •

血浆脑钠肽水平指导脓毒症休克患者容量复苏治疗及对患者预后的预测价值*

冯晓娟, 李彦嫦, 罗秋风

广西科技大学第一附属医院重症医学科, 广西柳州 545002

摘要:目的 分析血浆 B 型钠尿肽水平指导脓毒症休克患者容量复苏治疗及对患者预后的预测价值。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 8 月期间该院收治的 88 例脓毒症休克患者依照随机信封法分为观察组和对照组, 对照组采用乳酸联合中心静脉血氧饱和度(ScvO₂)指导容量复苏, 观察组在对照组基础上采用血浆脑钠肽(BNP)指导容量复苏; 比较两组患者复苏前及复苏 6 h 的心率(HR)、平均动脉压(MAP)、中心静脉压(CVP)、血乳酸(LAC)、急性生理和慢性健康状况评估(APACHE II)评分; 记录患者液体复苏量、机械通气时间; 详细统计两组 6 h 复苏达标率及 28 d 死亡率, 对患者随访 6 个月记录患者生存情况, 并按照患者 6 个月内预后情况将患者分为死亡组和生存组, 分析 BNP 与患者预后质量的关系。结果 复苏后 6 h 观察组患者 MAP、CVP 水平明显高于对照组, HR、LAC 及 APACHE II 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者液体复苏量、ICU 住院时间、机械通气时间明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者 6 h 复发达标率明显高于对照组, 28 d 死亡率、半年死亡率明显低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 死亡组患者 BNP 水平明显高于存活组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); BNP 水平正常脓毒症休克患者容量复苏生存质量明显高于 BNP 异常高表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); BNP 预测患者预后质量的曲线下面积(AUC)为 0.922, 明显高于 0.850, 具有较高的应用价值。结论 血浆 BNP 水平指导脓毒症休克患者容量复苏治疗可有效提高临床疗效, 且 BNP 水平可有效预测患者预后情况。

关键词: 脑钠肽; 脓毒症休克; 容量复苏; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.025

中图法分类号:R459.7

文章编号:1673-4130(2024)10-1272-05

文献标志码:A

脓毒症休克是一种严重的全身性炎症反应综合征, 是由于感染引起的, 一般情况下, 脓毒症休克通常是由于感染引起的, 例如细菌、真菌、病毒等^[1]。有学

者指出, 脓毒症休克会导致血压急剧下降, 甚至出现休克症状, 导致脏器缺血缺氧、功能障碍^[2-3]。脓毒症休克是一种严重疾病, 病情进展快, 治疗难度大, 病死