

# 新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 15、HOX 转录物反义 RNA 表达及预后评估价值\*

闫书婷 刘晓会 马宁 张艳翠 任晓晴 谷丽丽

(石家庄市妇幼保健院新生儿科, 河北 石家庄 050000)

**【摘要】** 目的 探讨新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿血清长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 15(LncRNA SNHG15)及 LncRNA HOX 转录物反义 RNA(HOTAIR)水平及预后评估价值。方法 选取 2021 年 1 月—2023 年 2 月我院收治的 89 例 HIE 患儿为 HIE 组,根据患儿病情严重程度分为轻度亚组( $n=36$ )、中度亚组( $n=31$ )、重度亚组( $n=22$ );根据预后分为预后良好亚组( $n=65$ )和预后不良亚组( $n=24$ )。以同期接受手术治疗的 50 例腹股沟斜疝或脐尿管瘘新生儿为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 LncRNA SNHG15 及 LncRNA HOTAIR 的表达水平。采用 Logistic 回归模型分析筛选 HIE 患儿预后影响因素。利用 ROC 研究血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 的预后评估价值。结果 HIE 组血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 水平高于对照组,差异有统计学意义( $t=19.654, 35.508, P<0.001$ )。HIE 患儿病情程度越重,血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 水平越高(均  $P<0.05$ )。预后不良亚组血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 高于预后良好亚组,差异有统计学意义(均  $P<0.05$ )。血清 LncRNA SNHG15 及 LncRNA HOTAIR 高是影响新生儿 HIE 不良预后的危险因素( $P<0.05$ )。血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 联合对新生儿 HIE 不良预后评估的曲线下面积为 0.884(95% CI: 0.853~0.947),明显大于血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 单项 0.801(95% CI: 0.790~0.848)、0.822(95% CI: 0.773~0.831)( $Z=4.612, 4.883, P<0.001$ )。结论 新生儿 HIE 患儿血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 水平升高与病情严重程度有关,两者联合检测对新生儿 HIE 的预后具有较高的评估价值。

**【关键词】** 新生儿;缺氧缺血性脑病;长链非编码 RNA;小核仁 RNA 宿主基因 15;HOX 转录物反义 RNA;预后

**【中图分类号】** R722.19;R446.1 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.021

## Serum expression of LncRNA small nuclear kernel RNA host gene 15 and LncRNA Hox transcript antisense RNA in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and their correlation with prognosis

YAN Shuting, LIU Xiaohui, MA Ning, ZHANG Yancui, REN Xiaoping, GU Lili

(Department of Neonatology, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the serum levels of long non coding RNA (LncRNA) small nuclear kernel RNA host gene 15 (SNHG15), LncRNA Hox transcript antisense RNA (HOTAIR) in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) and their prognostic value. **Methods** 89 children with HIE admitted to our hospital from January 2021 to February 2023 were selected as the HIE group. According to the severity of HIE in children, they were divided into mild subgroup ( $n=36$ ), moderate subgroup ( $n=31$ ), and severe subgroup ( $n=22$ ). According to the short-term prognosis of HIE patients at discharge, they were divided into a good prognosis subgroup ( $n=65$ ) and a poor prognosis subgroup ( $n=24$ ). 50 newborns with inguinal hernia or umbilical fistula who underwent surgery during the same period were selected as the control group. QPCR were used to detect the expression levels of serum LncRNA SNHG15 and Ln-

基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20241842);石家庄市科学技术研究与发展计划项目(201201153)

引用本文:闫书婷,刘晓会,马宁,等.新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清长链非编码 RNA 小核仁 RNA 宿主基因 15、HOX 转录物反义 RNA 表达及预后评估价值[J].西部医学,2026,38(6):898-902,908. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2026.06.021

cRNA HOTAIR. Logistic regression model analysis was conducted on the prognostic factors for HIE. The prognostic value of serum *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* in HIE was analyzed by the ROC curve. **Results** The serum levels of *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* in HIE group were significantly higher than those in control group ( $t=19.654, 35.508, P<0.001$ ). The levels of serum *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* in children with mild, moderate, and severe HIE were significantly increased in sequence ( $P<0.05$ ). The serum *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* levels in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup ( $P<0.05$ ). High levels of serum *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* were risk factors for poor prognosis in HIE. The area under the curve (95% CI) of the combination of serum *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* for poor prognosis evaluation of HIE was 0.884 (0.853-0.947), significantly larger than that of serum *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* alone at 0.801 (0.790-0.848) and 0.822 (0.773-0.831) ( $Z=4.612, 4.883, P<0.001$ ). **Conclusion** The elevated levels of serum *LncRNA SNHG15* and *LncRNA HOTAIR* in children with HIE are related to the severity of the disease. The combination of the two can effectively evaluate the prognosis of HIE patients.

**【Key words】** Newborn; Hypoxic-ischemic encephalopathy; Long non coding RNA; Small nucleolar RNA host gene 15; Hox transcript antisense RNA; Prognosis

新生儿缺氧缺血性脑病 (Hypoxic-ischemic encephalopathy, HIE) 是常见的新生儿神经系统疾病, 全球新生儿 HIE 的发病率约为 2~6/1 000<sup>[1]</sup>。HIE 是新生儿围产期大脑缺血缺氧引起的脑损伤, 表现为意识障碍、呼吸困难等神经系统症状, 导致患儿死亡<sup>[2]</sup>。长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, *LncRNA*) 是长度大于 200 个核苷酸的非编码 RNA 转录本, 参与心血管疾病、糖尿病等疾病的发生发展。*LncRNA* 小核仁 RNA 宿主基因 15 (Small nuclear RNA host gene 15, *SNHG15*) 是一种长链非编码 RNA, 参与基因表达的表观遗传、转录和翻译后水平的调控<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4]</sup>表明, 缺血性脑卒中患者血清 *LncRNA SNHG15* 表达上调, *LncRNA SNHG15* 通过结合微小 RNA-455-3p, 上调 TP53 诱导核蛋白 1 的表达, 加重氧-葡萄糖剥夺/再灌注诱导的神经元损伤。*LncRNA HOX* 转录物反义 RNA (*HOX* transcript antisense RNA, *HOTAIR*) 是由 *HOXC* 基因簇转录形成, 能够招募染色质重构复合体并将其定位到 *HOXD* 位点, 改变该区域的染色质修饰状态, 抑制 *HOXD* 基因表达<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明, 在糖尿病视网膜、脑外伤等疾病患者血清 *LncRNA HOTAIR* 表达升高, 其能够促进毛细血管损伤, 造成微血管渗漏, 潜在的 HIE 血清标志物。然而 *LncRNA SNHG15*、*LncRNA HOTAIR* 在新生儿 HIE 中的表达特征及其与疾病严重程度、预后的关联尚未明确。本研究旨在分析 HIE 患儿血清中 *LncRNA SNHG15* 和 *LncRNA HOTAIR* 的表达水平, 探讨其与临床病情程度及短期预后的相关性, 为 HIE 的早期诊断和预后评估提供新的分子靶点。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 2 月期

间我院收治的 89 例 HIE 患儿为 HIE 组, 参考《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》<sup>[7]</sup> 评估 HIE 患儿病情程度, 分为轻度亚组 ( $n=36$ )、中度亚组 ( $n=31$ ) 和重度亚组 ( $n=22$ )。以同期手术的 50 例新生儿为对照组。纳入标准: ① HIE 的诊断符合《新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准》标准<sup>[7]</sup>。② 足月儿, 出生体重  $\geq 2 500$  g。③ 入院前未接受过糖皮质激素等药物治疗。④ 母亲无妊娠期糖尿病等影响患儿出生后血糖水平的疾病。⑤ 患儿家属均签署知情同意书。排除标准: ① 合并其他严重先天性疾病, 如先天性心脏病、遗传代谢病、染色体异常或颅内出血。② 感染或炎症性疾病, 如败血症、化脓性脑膜炎等。③ 其他神经系统疾病, 如脑发育畸形、脑卒中、低血糖脑损伤等。④ 失访或数据不全。本研究通过石家庄市妇幼保健院伦理委员会审核 (2021-0122)。

## 1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集两组患儿出生后 5 min Apgar 评分、羊水Ⅲ度污染、胎膜早破及宫内窘迫情况、TG、TC、ALB、Scr、BUN 及 CRP。

1.2.2 检测方法 取两组股静脉穿刺静脉血约 2 mL, 3 500 r/min 离心 10 min, 取上层血清。采用 qPCR 法检测血清 *LncRNA SNHG15* 表达量。采用 Trizol 法提取血清总 RNA, 将总 RNA 拟转录为 cDNA (逆转录试剂盒购自 Fermentas 公司, 型号 k1622)。按照荧光定量 PCR 试剂盒说明进行反应 (福州飞净生物科技有限公司, 型号 PH0120)。总体系 10  $\mu$ L: cDNA 0.5  $\mu$ L, 2  $\times$  SYBR Green Premix 5  $\mu$ L, 上下游引物各 0.5  $\mu$ L, 无酶水 3.5  $\mu$ L。程序: 94  $^{\circ}$ C 5 min, 1 个循环; 94  $^{\circ}$ C 30 s, 60  $^{\circ}$ C 30 s, 70  $^{\circ}$ C 30 s, 35 个循环。引物由上海华大公司合成, 序列: *LncRNA SNHG15* 的上游: 5'-GCCTGTCAGTACA

AGTGTGAG-3', 下游: 5'-AAAGGCGTTACCCCTG AGGAT-3'; LncRNA HOTAIR: 5'- CACCGAAGAG GCACCATACTG-3', 下游: 5'-CCCTAAAGGGGAA CAAGAGTTTGG -3'; GAPDH 上游 5'-CTCAGGGG TAACGCCTTTTGG-3', 下游: 5'-CACCACCTGTT AAACCAGCAG-3'。LncRNA SNHG15, LncRNA HOTAIR 的表达量采用 2<sup>-ΔΔCt</sup>法表示。

1.2.3 预后评估及分组 患儿出院时均采用新生儿神经行为测定(Neonatal behavioral neurological assessment, NBNA)评分评估短期不良结局预后<sup>[8]</sup>, 该评分包括 5 部分: ①行为能力: 包括对光习惯形成、对格格声反应、对声音习惯形成、生物性视听定向反应、非生物视觉定向能力、安慰等 6 项。②被动肌张力: 包括围巾征、前臂弹回、下肢弹回、腘窝角等 4 项。③主动肌张力: 头竖立反应手握持、牵拉反应、支持反应等 4 项。④原始反射: 包括踏步和放置反射、拥抱反射、吸吮反射等 3 项。⑤一般估价: 包括觉醒度、哭声、活动度等 3 项。每项评分为 0 分, 1 分和 2 分。评分范围 0~40 分, NBNA 评分 ≥ 35 分为预后良好亚组 (n = 65 例), < 35 分为预后不良亚组 (n = 24 例)。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料采用均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较时采用 *t* 检验, 组间比较采用 *F* 检验, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较用卡方检验。Logistic 回归模型筛选预后相关因素。绘制 ROC 曲线分析血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 的预后评估价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 对照组中脐尿管瘘 28 例, 腹股沟斜疝 22 例。两组性别、出生体重、胎龄、日龄及分娩方式间差异无统计学意义 (均 P > 0.05), 见表 1。

表 1 两组基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

项目	HIE 组 (n=89)	对照组 (n=50)	$\chi^2/t$	P
男性	49(55.06)	26(52.00)	0.120	0.729
胎龄(周)	38.17 ± 1.23	38.20 ± 1.34	0.134	0.894
日龄(日)	3.62 ± 0.41	3.64 ± 0.58	0.237	0.813
出生体重(kg)	3.19 ± 0.35	3.10 ± 0.40	1.381	0.169
剖腹产	40(44.94)	23(46.00)	0.014	0.904

2.2 两组血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 表达比较 HIE 组血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 水平分别为 (2.35 ± 0.53)、(3.13 ± 0.46), 高于对照组 (0.85 ± 0.13)、(0.73 ± 0.17), 差异有统计学意义 (t = 19.654, 35.508, P < 0.001)。

2.3 HIE 患儿血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 与病情程度的关系 轻度、中度及重度亚组新生儿 HIE 患儿血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 水平依次升高, 差异有统计学意义 (均 P < 0.05), 见表 2。

表 2 不同病情程度 HIE 患儿血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of serum LncRNA SNHG15 and LncRNA HOTAIR in children with different degrees of HIE

分组	n	LncRNA SNHG15	LncRNA HOTAIR
轻度亚组	36	1.58 ± 0.50	2.63 ± 0.41
中度亚组	31	2.37 ± 0.54 <sup>①</sup>	3.21 ± 0.45 <sup>①</sup>
重度亚组	22	3.58 ± 0.61 <sup>②</sup>	3.84 ± 0.49 <sup>②</sup>
F		92.821	51.321
P		< 0.001	< 0.001

注: 与轻度亚组比较, ①P < 0.05; 与中度亚组比较, ②P < 0.05。

2.4 不同预后亚组 HIE 患儿临床因素比较 预后不良亚组血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 高于预后良好亚组, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 见表 3。

表 3 不同预后亚组 HIE 患儿临床因素比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\times 10^{-2})$ ]

Table 3 Comparison of clinical factors in HIE patients with different prognostic subgroups

因素	预后良好亚组 (n=65)	预后不良亚组 (n=24)	$\chi^2/t$	P
男性	35(53.85)	14(58.33)	0.143	0.706
胎龄(周)	38.23 ± 1.21	38.02 ± 1.28	0.715	0.416
日龄(日)	3.64 ± 0.42	3.57 ± 0.39	0.711	0.479
出生体重(kg)	3.21 ± 0.38	3.15 ± 0.33	0.684	0.496
剖腹产	28(43.08)	12(50.00)	0.340	0.560
5 min Apgar 评分 ≤ 5 分	15(23.08)	8(33.33)	0.962	0.327
羊水Ⅲ度污染	10(15.39)	7(29.17)	2.155	0.142
宫内窘迫	16(24.62)	11(45.83)	3.734	0.053
胎膜早破	17(26.15)	11(45.83)	3.148	0.076
TC(mmol/L)	3.96 ± 1.15	4.09 ± 1.21	0.476	0.672
TG(mmol/L)	1.43 ± 0.30	1.51 ± 0.38	1.037	0.303
ALB(mmol/L)	42.61 ± 6.60	40.82 ± 5.90	1.167	0.246
Ser(mmol/L)	50.64 ± 7.33	53.04 ± 7.74	1.350	0.180
BUA(mmol/L)	5.42 ± 1.16	5.53 ± 1.21	0.392	0.696
CRP(mg/L)	10.91 ± 2.20	11.43 ± 2.14	0.997	0.322
LncRNA SNHG15(表达量)	2.05 ± 0.48	3.16 ± 0.57	9.196	< 0.001
LncRNA HOTAIR(表达量)	2.61 ± 0.40	4.54 ± 0.48	19.119	< 0.001

2.5 HIE 患儿预后影响因素分析 以 HIE 患儿预后为因变量 (预后不良 = 1, 预后良好 = 0), 以表 2 中 P < 0.05 的变量, 包括血清 LncRNA SNHG15 (赋值: 原值录入), LncRNA HOTAIR (赋值: 原值录入) 为自变量, 结果显示, 血清 LncRNA SNHG15 和 LncRNA HOTAIR 高是影响新生儿 HIE 不良预后的危险因素。见表 4。

表 4 Logistic 回归分析新生儿 HIE 不良预后影响因素

Table 4 Logistic regression analysis of factors influencing adverse prognosis of neonatal HIE

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR(95%CI)
LncRNA SNHG15	0.241	0.108	4.980	0.000	1.273(1.030~1.573)
LncRNA HOTAIR	0.198	0.087	5.180	0.000	1.219(1.028~1.446)

2.6 血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 及两项联合对 HIE 不良预后的评估价值 以 HIE 患儿的预后为因变量(1=预后不良,0=预后良好),绘制血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 联合对 HIE 患儿不良预后评估的曲线下面积为 0.884(95% CI:0.853~0.947),明显大于血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 单项 0.801(95% CI:0.790~0.848)、0.822(95% CI:0.773~0.831),差异有统计学意义(均  $P < 0.001$ ),见表 5、图 1。

表 5 血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 对 HIE 患儿不良预后的评估价值

Table 5 Evaluation value of serum LncRNA SNHG15 and LncRNA HOTAIR for adverse prognosis in children with HIE

指标	约登指数	最佳截断值	敏感度	特异度	曲线下面积	95%CI
LncRNA SNHG15	0.495	2.94	0.682	0.813	0.823	0.790~0.848
LncRNA HOTAIR	0.447	3.21	0.655	0.792	0.801	0.773~0.831
两者联合	0.575	—	0.802	0.773	0.884	0.853~0.947

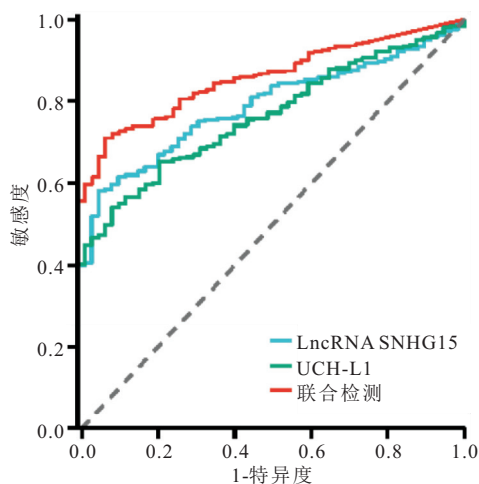


图 1 ROC 曲线分析血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 对 HIE 的预后评估价值

Figure 1 ROC curve analysis of serum LncRNA SNHG15 and LncRNA HOTAIR for prognostic evaluation of HIE

### 3 讨论

新生儿 HIE 是围产期各种因素所致的脑组织及细胞缺血缺氧引起的急性脑损伤性疾病,死亡率约 30%<sup>[9]</sup>。HIE 是导致新生儿死亡及伤残的重要原因。目前临床上主要根据患儿症状及体征及头颅 CT、核磁共振等影像学检查评估新生儿 HIE 病情程度及预

后,但患儿症状及体征的评估结果受医生个人经验的影响,影像学检查往往需要多次检查、存在假阴性等弊端<sup>[10]</sup>。因此,寻找能够早期评估 HIE 患儿病情程度及预后的血清标志物,对于及时进行干预治疗,降低新生儿 HIE 的死亡风险,改善预后,具有重要的临床意义。

LncRNA SNHG15 位于人类染色体 7p13,其能与 DNA、RNA 和蛋白质形成复合物,在染色质重塑、组蛋白修饰及 RNA 稳定性等多个层面调控基因表达。研究<sup>[11]</sup>表明,急性脑梗死患者血清 LncRNA SNHG15 表达上调,其能促进神经元凋亡,加重患者的神经损伤程度。本研究中,新生儿 HIE 患儿血清 LncRNA SNHG15 升高,且与病情程度相关,表明 LncRNA SNHG15 参与促进新生儿 HIE 疾病的进展。有学者<sup>[12]</sup>在大脑中动脉闭塞的脑缺血小鼠模型中发现,脑缺血小鼠血清中 LncRNA SNHG15 表达明显升高,其能作为分子海绵结合微小 RNA-302a-3p,激活信号传导与转录激活因子 1/核因子  $\kappa$ B 通路,诱导小胶质细胞活化及炎症因子的表达,促进神经元凋亡,加重缺血/缺氧诱导的脑神经元损伤。有研究<sup>[13]</sup>发现,缺血性脑卒中患者神经元中 LncRNA SNHG15 的表达上调,其能够结合并抑制微小 RNA-141,促进组蛋白去乙酰化酶 1 的表达,上调活性氧、IL-6 等表达水平,诱导神经元的氧化应激损伤,导致患者病情程度加重。本研究中,血清 LncRNA SNHG15 高是影响新生儿 HIE 患儿不良预后的危险因素,提示检测血清 LncRNA SNHG15 有助于评估新生儿 HIE 患儿的预后。有研究<sup>[14]</sup>报道,脑缺血性小鼠脑组织中 LncRNA SNHG15 表达明显升高,其通过结合微小 RNA-153-3p,上调组蛋白赖氨酸甲基转移酶 7 的表达,促进脑组织水肿、神经细胞凋亡,加重缺血缺氧诱导的小鼠神经行为功能障碍。有研究<sup>[15]</sup>利用 siRNA 沉默小鼠成神经瘤细胞 N2a 中 LncRNA SNHG15 的表达后,LncRNA SNHG15 的下游靶基因聚 ADP 核糖聚合酶表达明显下调,氧和葡萄糖剥夺诱导 N2a 凋亡显著减少。

LncRNA HOTAIR 编码基因位于 12 号染色体上的同源异形盒 C(Homeo box C,HOXC)基因簇内,其作为分子支架组装到 HOXD 基因簇,维持神经突触的结构和功能,是颅脑损伤、缺血性脑卒中等中枢神经系统疾病的重要标志物<sup>[16]</sup>。研究<sup>[17]</sup>表明,LncRNA HOTAIR 通过内源性 RNA 机制结合并吸收微小 RNA-148a-3p,上调 Kruppel 样因子 6 的表达,促进神经元细胞凋亡和炎症反应,加重脑缺氧后神经元损伤。本研究中,HIE 患儿血清 LncRNA HO-

TAIR 水平升高,这与既往学者<sup>[18]</sup>报道结果相似,但本研究检测 LncRNA HOTAIR 水平较高,可能与本研究中纳入的 HIE 患儿以中重度 HIE 患儿为主有关。HIE 患儿血清 LncRNA HOTAIR 升高与神经元损伤有关。研究<sup>[19]</sup>表明,HIE 时脑组织缺血缺氧等因素会导致脑组织中 IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  炎性因子的释放和自由基的过度产生,炎症介质能够引起脑神经元的变性、坏死、凋亡及血脑屏障的破坏,神经元释放出 LncRNA HOTAIR 蛋白,其通过受损的血脑屏障进入血液被检测到。本研究中,血清 LncRNA HOTAIR 与 HIE 患儿病情程度有关。其原因可能是 LncRNA HOTAIR 的表达上调能够诱导神经元的铁死亡的发生,加重神经元的损伤程度。研究表明,LncRNA HOTAIR 通过靶向结合微小 RNA-326 正调控胚胎致死性异常视觉 1 的表达,激活 NLRP3 炎症小体介导神经元铁死亡的发生,从而加重神经元损伤<sup>[20]</sup>。既往研究<sup>[21]</sup>对缺血性脑损伤的患者伤后 12 h 血清 LncRNA HOTAIR 水平进行检测,发现血清 LncRNA HOTAIR 水平含量升高可敏感地反映脑损伤的严重程度,并能有效预测患者死亡及不良预后结局。本研究中,血清 LncRNA HOTAIR 是影响 HIE 患儿预后的危险因素。有研究<sup>[18]</sup>证实,HIE 患儿脐血中 LncRNA HOTAIR 水平升高能够反映患儿大脑皮层损伤程度,增加患儿运动和认知障碍的发生风险。研究<sup>[18]</sup>表明,LncRNA HOTAIR 的表达上调能与脑微血管内皮细胞中 Zeste 同源基因增强子 2 相互作用,增强细胞通透性和凋亡,并降低紧密连接相关蛋白,如闭锁小带蛋白 1、Claudin5 蛋白和血管内皮钙黏蛋白的表达水平,加重脑微血管内皮细胞损伤,抑制脑微血管生成,是 HIE 药物治疗的新靶点。本研究中,血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 联合对新生儿 HIE 的预后具有较高的评估价值,有利于指导临床医生评估患儿预后,及时采取相应的治疗措施,以改善患儿的临床预后结局。

Apgar 评分是国际上广泛接受的新生儿健康状况评估工具,低 Apgar 评分与不良神经系统结局密切相关。然而,本研究显示 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 的表达与 Apgar 评分无相关性,却仍能独立预测预后,提示二者可能通过不同于 Apgar 评分所反映的病理生理机制影响 HIE 的临床结局。其原因可能是 Apgar 评分主要反映的是新生儿在出生后即刻的整体生理状态(如心率、呼吸、肌张力等),尽管其与缺氧缺血事件相关,但更多体现的是急性期损伤的严重程度。而 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 作为长链非编码 RNA,可能更多地参与调控继

发性神经损伤的分子过程,如炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和胶质细胞活化等,这些过程在 HIE 的亚急性期和恢复期持续进展,并最终影响神经修复与重塑。因此,LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 可能更直接地与 HIE 患儿预后相关。

#### 4 结论

本研究结果提示,HIE 患儿血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 水平升高,且与病情严重程度有关,是影响 HIE 患儿不良预后的独立危险因素。临床上通过检测 HIE 患儿血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 水平对于反映脑损伤严重程度及评估临床预后均有一定的临床参考意义。但本研究尚存在不足之处,一方面是样本量有限,研究对象可能存在选择偏倚。另一方面是由于时间和家属配合的限制,本研究只做了 HIE 患儿的短期预后的随访。因此,血清 LncRNA SNHG15、LncRNA HOTAIR 与新生儿 HIE 的长期预后的关联有待未来设计多中心,大样本临床实验进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] RUSS J B, SIMMONS R, GLASS H C. Neonatal Encephalopathy: Beyond Hypoxic-Ischemic Encephalopathy [J]. *Neoreviews*, 2021, 22(3): 148-162.
- [2] 何梅,尚彪,杨雪利,等.单核细胞趋化蛋白-1、可溶性细胞黏附分子-1 诊断新生儿缺氧缺血性脑病的价值[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(6): 47-50.
- [3] OLATUBOSUN M O, ABUBAKAR M B, BATIHA G E, *et al.* LncRNA SNHG15: a potential therapeutic target in the treatment of colorectal cancer[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 101(5): 1138-1150.
- [4] FAN Y, WEI L H, ZHANG S J, *et al.* LncRNA SNHG15 knockdown protects against OGD/R-induced neuron injury by downregulating TP53INP1 expression *via* binding to miR-455-3p [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(4): 1019-1030.
- [5] SARAYMEN E, ERDEM Y, AKALIN H, *et al.* Evaluation of HOTAIR HOXD8 HOXD9 HOXD11 gene expression levels in Turkish patients with acute and chronic myeloid leukemia: a single center experience[J]. *Cell Mol Biol*, 2024, 70(11): 39-45.
- [6] ZHAO D, ZHAO Y Y, WANG J, *et al.* Long noncoding RNA Hotair facilitates retinal endothelial cell dysfunction in diabetic retinopathy[J]. *Clin Sci*, 2020, 134(17): 2419-2434.
- [7] 中华医学会儿科学分会新生儿学组.新生儿缺氧缺血性脑病诊断标准[J]. *中国当代儿科杂志*, 2005, 7(2): 97-98.
- [8] BARBOSA M, MOREIRA J, TRONICK E, *et al.* Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS): confirmatory factor analysis of the six behavioral clusters[J]. *Early Hum Dev*, 2018, 124: 1-6.
- [9] BONIFACIO S L, HUTSON S. The term newborn: evaluation for hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *Clin Perinatol*, 2021, 48(3): 681-695.

- [16] 汪家莉, 胡东来, 郭晓东, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎早期临床诊断与手术指征新进展[J]. 中国小儿急救医学, 2024, 31(6): 455-460.
- [17] 范旭方, 王慧娟, 赵静静, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎发生严重肠坏死的临床特征和结局分析[J]. 中华新生儿科杂志(中英文), 2025, 40(4): 198-202.
- [18] 王娟, 梁宽. 新生儿坏死性小肠结肠炎不良预后的危险因素及其预测价值[J]. 海南医学, 2022, 33(23): 3049-3052.
- [19] 赵绪稳, 张同强, 王金虎, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎患儿血清 PAF、IL-17 的表达及其与临床预后的关系[J]. 医学理论与实践, 2023, 36(11): 1908-1910.
- [20] LATTANZI R, MIELE R. Versatile role of prokineticins and prokineticin receptors in neuroinflammation[J]. Biomedicines, 2021, 9(11): 1648.
- [21] ZENG Q L, ZENG L, YU X Y, *et al.* Clinical value of prokineticin 2 in the diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis[J]. Biomarkers, 2024, 29(6): 361-367.
- [22] GALIMBERTI G, AMODEO G, MAGNI G, *et al.* Prokineticin system is a pharmacological target to counteract pain and its comorbid mood alterations in an osteoarthritis murine model[J]. Cells, 2023, 12(18): 2255.
- [23] MAHESHWARI A, TRAUB T M, GARG P M, *et al.* Necrotizing enterocolitis: clinical features, histopathological characteristics, and genetic associations[J]. Curr Pediatr Rev, 2022, 18(3): 210-225.
- [24] MURSALIN M H, ASTLEY R, COBURN P S, *et al.* Roles of CCL2 and CCL3 in intraocular inflammation during *Bacillus* endophthalmitis[J]. Exp Eye Res, 2022, 224: 109213.
- [25] SUN C B, XU Y T, XU G P, *et al.* Active fractions from Jingfang Baidu Powder alleviate *Klebsiella*-induced Pneumonia by inhibiting TLR4/Myd88-ERK signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118067.
- [26] 杨帅, 张亚楠, 董岩, 等. CCL3、sCD40L 在急性肺栓塞患者血清中的表达及与疾病严重程度和预后的关系[J]. 武汉大学学报(医学版), 2023, 44(12): 1501-1505.
- [27] 董天津, 谭华清, 修青永. 支气管哮喘患儿血清 CCL3、CCL5 检测水平与 FeNO 及肺功能的关系[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(3): 381-384.
- [28] YANG Y L, LI X F, SONG B, *et al.* The role of CCL3 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. Rheumatol Ther, 2023, 10(4): 793-808.
- [29] KIM S M, SONG G Y, SHIM A, *et al.* Hyaluronan synthase 2, a target of miR-200c, promotes carbon tetrachloride-induced acute and chronic liver inflammation *via* regulation of CCL3 and CCL4[J]. Exp Mol Med, 2022, 54(6): 739-752.
- [30] LIN T K, PAI M S, YEH K C, *et al.* Hydrogen inhalation exerts anti-seizure effects by preventing oxidative stress and inflammation in the hippocampus in a rat model of kainic acid-induced seizures[J]. Neurochem Int, 2025, 183: 105925.

(收稿日期: 2025-08-18; 修回日期: 2026-03-10; 编辑: 王小菊)

(上接第 902 页)

- [10] 柯君, 常正伟. 新生儿缺氧缺血性脑病 CT 分度及影像学表现与患儿预后的关系[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(16): 1233-1236.
- [11] GHAFOURI-FARD S, SHIRVANI-FARSANI Z, HUSSEN B M, *et al.* Emerging impact of non-coding RNAs in the pathology of stroke[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 780489.
- [12] HU C T, LI C, MA Q Y, *et al.* Inhibition of long noncoding RNA SNHG15 ameliorates hypoxia/ischemia-induced neuronal damage by regulating miR-302a-3p/STAT1/NF- $\kappa$ B axis [J]. Yonsei Med J, 2021, 62(4): 325-337.
- [13] KANG M M, JI F C, SUN X Y, *et al.* LncRNA SNHG15 promotes oxidative stress damage to regulate the occurrence and development of cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting the miR-141/SIRT1 axis[J]. J Health Eng, 2021, 2021: 6577799.
- [14] FU J D, HUANG Y B, XIAN L W. LncRNA SNHG15 regulates hypoxic-ischemic brain injury *via* miR-153-3p/SETD7 axis [J]. Histol Histopathol, 2022, 37(11): 1113-1125.
- [15] SHEN B, WANG L, XU Y J, *et al.* Knockdown of lncRNA SNHG15 ameliorates oxygen and glucose deprivation (OGD)-induced neuronal injury *via* regulating the miR-9-5p/TIPARP axis [J]. Biochem Genet, 2022, 60(2): 755-769.
- [16] LIU T, ZHANG H, ZHENG J J, *et al.* SPION-mediated miR-141 promotes the differentiation of HuAESC into dopaminergic neuron-like cells *via* suppressing lncRNA-HOTAIR[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(4): 2299-2310.
- [17] HUANG Y W, WANG Y Y, LIU X B, *et al.* Silencing lncRNA HOTAIR improves the recovery of neurological function in ischemic stroke *via* the miR-148a-3p/KLF6 axis[J]. Brain Res Bull, 2021, 176: 43-53.
- [18] WANG Y P, MAO J Y, LI X D, *et al.* lncRNA HOTAIR mediates OGD/R-induced cell injury and angiogenesis in a EZH2-dependent manner[J]. Exp Ther Med, 2022, 23(1): 99.
- [19] WANG Z, LONG R C, YANG Z H, *et al.* lncRNA HOTAIR inhibition by regulating HMGB1/ROS/NF- $\kappa$ B signal pathway promotes the recovery of spinal cord function[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 4955982.
- [20] ZHANG Q, HUANG X M, LIAO J X, *et al.* LncRNA HOTAIR promotes neuronal damage through facilitating NLRP3 mediated-pyroptosis activation in Parkinson's disease *via* regulation of miR-326/ELAVL1 axis[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(8): 1773-1786.
- [21] ALI M A, SHAKER O G, KHALIFA A A, *et al.* LncRNAs NEAT1, HOTAIR, and GAS5 expression in hypertensive and non-hypertensive associated cerebrovascular stroke patients, and its link to clinical characteristics and severity score of the disease [J]. Non Coding RNA Res, 2023, 8(1): 96-108.

(收稿日期: 2025-07-21; 修回日期: 2025-11-10; 编辑: 王小菊)