

• 综 述 •

核仁小 RNA:肿瘤及其他多种疾病的新型分子标志物*

孙洁璇,高 卓 综述,姜晓峰[△] 审校
哈尔滨医科大学附属第四医院检验科,黑龙江哈尔滨 150028

摘 要:核仁小 RNA(snoRNA)是非编码 RNA(ncRNA)中的一类,主要参与核糖体 RNA 转录过程的修饰。snoRNA 是某些微小 RNA 的前体,也可由长链非编码 RNA 进一步加工而来;此外,snoRNA 也是参与细胞各种生理和病理过程的重要调控分子。snoRNA 与肿瘤及其他多种疾病的发生、发展、预后不良息息相关,甚至可以作为潜在的治疗靶点。该文就 snoRNA 的基础结构、生物学功能、检测方法、相关数据库,以及 snoRNA 在肿瘤及其他多种疾病中的研究进展进行综述。

关键词:核仁小 RNA; 肿瘤; 分子标志物; 非编码 RNA
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.024 **中图法分类号:**R446.9
文章编号:1673-4130(2021)12-1513-05 **文献标志码:**A

Small nucleolar RNA: a new molecular marker for tumors and many other diseases

SUN Jiexuan,GAO Zhuo,JIANG Xiaofeng[△]

Department of Clinical Laboratory,the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University,
Harbin,Heilongjiang 150028,China

Abstract:Small nucleolar RNA (snoRNA) is a type of non-coding RNA (ncRNA),mainly involved in the modification of ribosomal RNA transcription. SnoRNA is the precursor of certain microRNAs,and can also be further processed from long non-coding RNA. In addition,snoRNA is an important regulatory molecule involved in various physiological and pathological processes of cells. SnoRNA is closely related to the occurrence,development and poor prognosis of tumors and many other diseases,and can even be used as a potential therapeutic target. This article reviews the basic structure,biological functions,detection methods,related databases of snoRNA and the research progress of snoRNA in tumors and many other diseases.

Key words:small nucleolar RNA; tumor; molecular marker; non-coding RNA

随着新一代测序技术和生物信息学技术的发展,人们对多种疾病致病及易感基因的了解越来越深入,而非编码 RNA(ncRNA)家族无疑是近年来分子生物学领域研究的热点,其在多水平调控着疾病进程中关键基因的表达。ncRNA 家族成员可分为两种主要类型:基础结构型和调控型。从表观遗传学的角度来看,调控型 ncRNA 更受关注。核仁小 RNA(snoRNA)长度为 60~300 个核苷酸,在脊椎动物中大多数由内含子区编码产生,每个内含子编码产生的 snoRNA 不超过 1 个^[1],因此 snoRNA 是 ncRNA 家族中最具特征的一类。snoRNA 的传统功能被认为是参与核糖体 RNA(rRNA)转录过程中假尿苷化和 2'-甲基化修饰。已有研究表明,在黑色素瘤、卵巢癌、肝癌、肺癌和乳腺癌等恶性肿瘤及其他多种疾病中,snoRNA 都存在异常表达,且发挥着重要的调控作

用^[2-6]。此外,snoRNA 在血清标本中可以稳定存在且更易于检测^[7]。因此,snoRNA 有望作为肿瘤及其他多种疾病早期诊断、疗效检测、预后评估的潜在分子生物学标志物^[7],并可能为药物治疗提供新的靶点。

1 snoRNA 基础结构及生物学功能

snoRNA 主要定位于核仁或 Cajal 小体,根据保守序列的结构不同主要分为 Box C/D 和 Box H/ACA 两个家族^[8]。Box C/D snoRNA 存在两个短的保守序列,分别位于 5' 和 3' 末端附近的 C 盒(UGAUGA)和 D 盒(CUGA),而 Box H/ACA snoRNA 则是共有的发夹-铰链-发夹-尾巴结构,该结构在铰链区(ANANNA,其中 N 是任意核苷酸)中包含 1 个保守序列 H 盒,并在其中包含 1 个 ACA 盒分别形成 C 型和发夹型结构。snoRNA 必须与相应蛋白复

* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81502587)。
[△] 通信作者,E-mail:jxf12359@163.com。
本文引用格式:孙洁璇,高卓,姜晓峰.核仁小 RNA:肿瘤及其他多种疾病的新型分子标志物[J].国际检验医学杂志,2021,42(12):1513-1517.

合物结合形成核仁小核糖核蛋白复合体(snoRNP)以便于开启后期功能。Box C/D snoRNA 与 4 个必需纤维蛋白(Nop1p、Nop56p、Nop58p 和 15.5-kDa/Snu13)结合形成 snoRNP,指导其 RNA 靶标的 2'-O-核糖甲基化。而 Box H/ACA snoRNA 则可与蛋白质 Cbf5、Nop10、L7Ae 和 Gar1 结合形成 snoRNP,指导 RNA 靶标假尿苷化^[9]。最近还发现了不以碱基配对的方式识别靶向序列的 Box C/D snoRNA,称为孤儿 snoRNA^[10]。

除了基础的修饰外,snoRNA 可能是细胞代谢、应激反应的关键介质。MICHEL 等^[11]发现,在棕榈酸酯诱导的氧化应激模型中,3 种 snoRNA(SNORD32A、SNORD33、SNORD35A)的缺失会使细胞免受脂肪毒性,而在经脂多糖处理的小鼠肝组织中,SNORD32A、SNORD33、SNORD35A 的表达显著上调。此外,在缺氧条件下 SNORD14A 和 SNORD83B 的表达显著上调^[12]。虽然 snoRNA 主要参与 RNA 转录过程的修饰,但是研究发现 snoRNA 可以像微小 RNA(miRNA)一样发挥功能,是某些 miRNA 的前体。ENDER 等^[13]发现,snoRNA ACA45 衍生出 20~22 个核苷酸的 RNA 能够抑制靶基因 CDC2L6 的表达,类似于 miRNA。此外,YIN 等^[14]发现,在 HeLa 细胞和人类胚胎干细胞中存在长链非编码 RNA(LncRNA),LncRNA 两个末端各包含 1 个 snoRNA 序列。还有研究发现,SNORD50A 过表达或缺失都会影响信使 RNA(mRNA)3'端的加工效率,说明 snoRNA 在 mRNA 3'端加工中起到重要的调节作用^[15]。

2 snoRNA 与肿瘤

2.1 snoRNA 与肿瘤的早期诊断 早期有效诊断可明显延长肿瘤患者的生存期,肿瘤发现的早晚决定了患者的治疗方式和预后。snoRNA 与肿瘤的发生、发展密切相关,在血液标本中以高丰度稳定存在,拥有早期诊断类分子标志物的基本特质,具备作为大范围体检指标的潜力。MEI 等^[16]发现,SNORA42 在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中高表达,并可以促进人类 NSCLC 细胞的增殖及小鼠体内 NSCLC 组织的生长,起到癌基因的作用。LIAO^[7]等对 NSCLC 患者 NSCLC 组织与正常组织的研究发现,高表达于 NSCLC 组织的 snoRNA(SNORD33、SNORD66 和 SNORD76)联合诊断 NSCLC 的灵敏度为 83.8%,特异度为 96.2%。SNORD76 不仅在 NSCLC 中高表达,还在肝细胞癌中高表达。WU 等^[17]通过受试者工作特征曲线验证了 SNORD76 在肝细胞癌早期诊断中有较高的应用价值(曲线下面积为 0.73)。有研究发现,在人类前列腺癌组织中高表达 SNORA55,沉默该基因的表达可抑制前列腺癌细胞的增殖和转移^[18]。ZHU 等^[19]研究发现,过表达 SNORD89 可导致卵巢癌细胞停滞在细胞周期的 S 期,使卵巢癌细胞的增

殖、侵袭、迁移能力增强。可见,snoRNA 可以成为肿瘤诊断的一类新的分子标志物。

2.2 snoRNA 与肿瘤的预后 snoRNA 不仅能够影响肿瘤的发生、发展,其对肿瘤的不良预后也有一定提示作用。SUN 等^[20]发现,SNORA7B 在乳腺癌中起到致癌基因的作用,SNORA7B 的表达与癌灶大小和淋巴结转移呈正相关,并且高表达 SNORA7B 的乳腺癌患者总体生存率明显降低。SNORA7B 可以为乳腺癌患者提供准确的预后评估。HE 等^[21]研究发现,SNORD16 在结肠癌组织中表达明显上调,高、低 SNORD16 表达组患者的 5 年生存率分别为 56.0% 和 78.4%。与癌旁组织相比,肝细胞癌组织中 SNORD78 表达上调,并且 SNORD78 的高表达会导致患者总生存期及无复发生存期缩短^[22]。SNORD78 也与 NSCLC 的预后不良有关,SNORD78 高表达患者的预后明显差于低表达患者^[23]。此外,多种 snoRNA 联合检测对肿瘤预后不良有更高的预测价值,例如在胃癌中高表达的 8 种 snoRNA(ACA47、E2、ACA10、SNORA58、HBII-316、U70、U8 和 U66)^[24],在头颈部鳞状细胞癌中高表达的 5 种 snoRNA(SNORD114-17、SNORA36B、SNORD78、U3chr2 及 U3chr17)^[25],在肾透明细胞癌中高表达的 6 种 snoRNA(SNORA2、SNORD12B、SNORA59B、SNORA70B、SNORD93 和 SNORD116-2)^[26],以及在 NSCLC 中高表达的 6 种 snoRNA(SNORA47、SNORA68、SNORA78、SNORA21、SNORD28 和 SNORD66)^[27]。

2.3 snoRNA 作为肿瘤的治疗靶点 沉默 snoRNA 介导的转录途径是肿瘤的治疗靶点。XU 等^[28]发现,SNORD47 在体内和体外都可以显著抑制神经胶质瘤细胞的生长和增殖。虽然替莫唑胺作为治疗胶质母细胞瘤的一线化疗药物,但其耐药性限制了治疗效果,而 SNORD47 在抑制体内肿瘤生长方面与替莫唑胺具有协同作用。此外,SNORD76 在肝细胞癌中表达水平明显增高,其通过诱导 G0/G1 期细胞而发挥作用,为治疗肝细胞癌提供了潜在的靶点^[17]。SNORA21 在结直肠癌中过表达,其通过调控 S 期细胞促进肿瘤浸润,这可能成为结直肠癌的潜在治疗靶点^[29]。CUI 等^[30]发现,SNORA23 仅在胰腺导管腺癌组织中表达,在非胰腺导管腺癌组织中未检测到,并且在胰腺导管腺癌细胞中 SNORA23 的表达水平与侵袭能力呈正相关,与患者无病生存期呈负相关;在小鼠体内发现抑制 SNORA23 的表达可抑制肿瘤的形成,为胰腺导管腺癌提供了一个新的治疗靶点。

2.4 snoRNA 参与肿瘤的病理过程 随着对 snoRNA 研究的不断深入,QIN 等^[31]发现,沉默 SNORA74B 可通过诱导 PH 域富含亮氨酸重复蛋白磷酸酶(PHLPP)基因表达及抑制蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路来抑制胆囊癌细胞的增殖。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/细

胞外调节蛋白激酶(ERK)信号通路异常激活是引起肺癌的机制之一^[32]。TANG 等^[33]发现,抑制 SNO-RA71A 表达后,MAPK/ERK 信号通路中的 ERK1/2 磷酸化水平也会被抑制。此外,胞内磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/AKT 信号通路的异常激活也是引起肿瘤的机制之一,在肝细胞癌中高表达的 snoRNA ACA11 和 SNORD126 都是通过激活 PI3K/AKT 信号通路来促进肝细胞癌增殖、迁移和侵袭^[34-35]。WANG 等^[36]发现,敲除在肝细胞癌中高表达的 SNOU2-19 可以诱导细胞质内 β -连环蛋白(β -catenin)易位,抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而影响癌细胞的增殖。上皮间质转化(EMT)是肿瘤细胞侵袭和转移的重要标志,也是浸润性癌的特征之一^[37],SN-ORD76 通过诱导 EMT 促进肝细胞癌的侵袭^[17],SN-ORD47 通过诱导 EMT 促进肝细胞癌的发生^[38]。

3 snoRNA 与其他疾病

3.1 遗传性疾病 普拉德-威利综合征(PWS)是一种父源染色体 15q11.2-q13 区域印记基因功能缺陷所导致的遗传性疾病,其临床表现主要为认知障碍、发育迟缓、睡眠异常和导致肥胖的暴饮、暴食。研究发现,在小鼠 PWS 模型中 SNORD116 的缺失更容易出现出生后体质量低、身材矮小、骨量减少、贪食和能量消耗改变^[6],而 SNORD115 则与各种心理和行为变化(如自闭症)有关^[5]。

3.2 自身免疫性疾病 系统性红斑狼疮(SLE)是一种以细胞免疫和体液免疫功能障碍为特征,并介导组织器官损伤的自身免疫性疾病,其主要发病机制是 T 和 B 淋巴细胞的高度活化和功能异常。LAI 等^[4]发现,SLE 患者 T 淋巴细胞中 SNORA12 的表达水平降低,并且其表达水平与 SLE 疾病活动度评分呈负相关。SNORA12 表达水平的升高明显抑制了干扰素(IFN)- γ 的分泌,而 IFN- γ 是一种关键的促炎细胞因子,其在 SLE 患者的血清中水平升高,提示 SNO-RA12 表达水平降低可能通过使 SLE 患者 T 淋巴细胞和 IFN- γ 分泌增加,促进 SLE 的发病。

3.3 血液系统疾病 在原发性急性髓细胞白血病(AML)中最常见的染色体易位是 t(8;21),而这种易位产生的融合基因 AML1-ETO 可发挥特异性癌基因的作用,增强造血干细胞的自我更新能力。ZHOU 等^[3]发现,AML1-ETO 诱导自我更新的关键机制就是使 rRNA 2'-O-甲基化的 Box C/D snoRNP 增加,而该途径也可能成为 AML 潜在的治疗靶点。

4 snoRNA 检测方法

snoRNA 具有作为肿瘤及其他多种疾病早期诊断、预后评估的生物标志物的潜力,如何准确检测 snoRNA 的表达水平也是当前研究的热点之一。实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)是目前应用最广泛也是最便捷的 snoRNA 检测方法之一,主要包括 TaqMan 探针法和荧光染料法。TaqMan 探针法的优点在于减

少工作量,但需要根据序列合成不同的探针,成本也相对较高。荧光染料法虽然成本较低,但可能会产生非特异性产物,出现假阳性信号,影响检测结果。数字 PCR(dPCR)是一种不需要依赖标准曲线的核酸绝对定量技术。有研究发现,dPCR 对抑制物(乙二胺四乙酸、肝素等)的耐受程度比 RT-qPCR 高,出现假阴性的概率相对较低、灵敏度较高^[39]。高通量测序在 snoRNA 检测方面具有数据量大、拓展性强的优势,但同时也存在局限性。由于高度同源区域的存在会使高通量测序的覆盖范围不足而出现假阴性结果,也会产生交叉反应导致假阳性结果,而致病性突变基因的捕获效率也会受 GC 含量的影响,可能出现假阴性结果。此外,测序能力取决于同时包含过滤阴性基因和标注阳性基因的全面性数据库,而目前也亟需具有国际性标准的数据库^[40]。

5 snoRNA 相关数据库

为了更方便快捷地研究 snoRNA,目前已建立了多个相关数据库。有主要针对 snoRNA 基本结构、序列的数据库,例如:snoRNA-LBME-db、sno/scaRN-Abase 数据库等;还有为了方便查询 snoRNA 基因座中核苷酸变异位点的数据库 snoLOVD;还有更倾向于 snoRNA 在肿瘤方面相关研究的数据库 SNORic,其可以查询 snoRNA 在肿瘤中的表达情况、生存曲线分析,以及基因的相关性分析等信息。而数据库 snoDB 则整合了上述几个数据库的基因相关信息和多种功能,可以查询到更全面的信息。

6 小结与展望

综上所述,snoRNA 与肿瘤及其他多种疾病的发生、发展密切相关。目前可以在血清、肿瘤组织等临床标本中检测 snoRNA,适于临床开展。snoRNA 在肿瘤的早期诊断、预后判断等方面具有较大的潜力,甚至可以通过沉默其表达作为恶性肿瘤的潜在治疗靶点,从而有效提高肿瘤患者的生存率。

参考文献

- [1] WILLIAMS G T, FARZANEH F. Are snoRNAs and snoRNA host genes new players in cancer? [J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(2): 84-88.
- [2] SIPRASHVILI Z, WEBSTER D E, JOHNSTON D, et al. The noncoding RNAs SNORD50A and SNORD50B bind K-Ras and are recurrently deleted in human cancer [J]. Nat Genet, 2016, 48(1): 53-58.
- [3] ZHOU F, LIU Y, ROHDE C, et al. AML1-ETO requires enhanced C/D box snoRNA/RNP formation to induce self-renewal and leukaemia [J]. Nat Cell Biol, 2017, 19(7): 844-855.
- [4] LAI N S, YU H C, HUANG K Y, et al. Decreased T cell expression of H/ACA box small nucleolar RNA 12 promotes lupus pathogenesis in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Lupus, 2018, 27(9): 1499-1508.

- [5] BORTOLIN-CAVAILLE M L, CAVAILLE J. The SNORD115 (H/MBII-52) and SNORD116 (H/MBII-85) gene clusters at the imprinted Prader-Willi locus generate canonical box C/D snoRNAs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(14):6800-6807.
- [6] QI Y, PURTELL L, FU M, et al. Snord116 is critical in the regulation of food intake and body weight [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:18614.
- [7] LIAO J, YU L, MEI Y, et al. Small nucleolar RNA signatures as biomarkers for non-small-cell lung cancer [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9:198.
- [8] DUAN J, LI L, LU J, et al. Structural mechanism of substrate RNA recruitment in H/ACA RNA-guided pseudouridine synthase [J]. *Mol Cell*, 2009, 34(4):427-439.
- [9] HENRAS A K, PLISSON-CHASTANG C, HUMBERT O, et al. Synthesis, function, and heterogeneity of snoRNA-Guided posttranscriptional nucleoside modifications in eukaryotic ribosomal RNAs [J]. *Enzymes*, 2017, 41:169-213.
- [10] SCOTT M S, ONO M, YAMADA K, et al. Human box C/D snoRNA processing conservation across multiple cell types [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 40(8):3676-3688.
- [11] MICHEL C I, HOLLEY C L, SCRUGGS B S, et al. Small nucleolar RNAs U32a, U33, and U35a are critical mediators of metabolic stress [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(1):33-44.
- [12] LIU Z H, YANG G, ZHAO T, et al. Small ncRNA expression and regulation under hypoxia in neural progenitor cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(1):1-5.
- [13] ENDER C, KREK A, FRIEDLANDER M R, et al. A human snoRNA with microRNA-like functions [J]. *Mol Cell*, 2008, 32(4):519-528.
- [14] YIN Q F, YANG L, ZHANG Y, et al. Long noncoding RNAs with snoRNA ends [J]. *Mol Cell*, 2012, 48(2):219-230.
- [15] HUANG C, SHI J, GUO Y, et al. A snoRNA modulates mRNA 3' end processing and regulates the expression of a subset of mRNAs [J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(15):8647-8660.
- [16] MEI Y P, LIAO J P, SHEN J, et al. Small nucleolar RNA 42 acts as an oncogene in lung tumorigenesis [J]. *Oncogene*, 2012, 31(22):2794-2804.
- [17] WU L, CHANG L, WANG H, et al. Clinical significance of C/D box small nucleolar RNA U76 as an oncogene and a prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2018, 42(1):82-91.
- [18] CREA F, QUAGLIATA L, MICHAEL A, et al. Integrated analysis of the prostate cancer small-nucleolar transcriptome reveals SNORA55 as a driver of prostate cancer progression [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(5):693-703.
- [19] ZHU W, NIU J, HE M, et al. SNORD89 promotes stemness phenotype of ovarian cancer cells by regulating Notch1-c-Myc pathway [J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1):259-265.
- [20] SUN Y, CHEN E, LI Y, et al. H/ACA box small nucleolar RNA 7B acts as an oncogene and a potential prognostic biomarker in breast cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:125.
- [21] HE J Y, LIU X, QI Z H, et al. Small Nucleolar RNA, C/D Box 16 (SNORD16) acts as a potential prognostic biomarker in colon cancer [J]. *Dose-Response*, 2020, 18(2):155-159.
- [22] MA P, WANG H, HAN L, et al. Up-regulation of small nucleolar RNA 78 is correlated with aggressive phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Tumour Biol*, 2016 (2016-10-21) [2020-09-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770311/>.
- [23] ZHENG D, ZHANG J, NI J, et al. Small nucleolar RNA 78 promotes the tumorigenesis in non-small cell lung cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34:49.
- [24] WANG X, XU M, YAN Y, et al. Identification of eight small nucleolar RNAs as survival biomarkers and their clinical significance in gastric cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:788.
- [25] XING L, ZHANG X, ZHANG X, et al. Expression scoring of a small-nucleolar-RNA signature identified by machine learning serves as a prognostic predictor for head and neck cancer [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(11):8071-8084.
- [26] ZHAO Y, YAN Y, MA R, et al. Expression signature of six-snoRNA serves as novel non-invasive biomarker for diagnosis and prognosis prediction of renal clear cell carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3):2215-2228.
- [27] GAO L, MA J, MANNOOR K, et al. Genome-wide small nucleolar RNA expression analysis of lung cancer by next-generation deep sequencing [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(6):E623-E629.
- [28] XU B, YE M H, LV S G, et al. SNORD47, a box C/D snoRNA, suppresses tumorigenesis in glioblastoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27):43953-43966.
- [29] YOSHIDA K, TODEN S, WENG W, et al. SNORA21: an oncogenic small nucleolar RNA, with a prognostic biomarker potential in human colorectal cancer [J]. *EBio-Medicine*, 2017, 22:68-77.
- [30] CUI L, NAKANO K, OBCHOEI S, et al. Small nucleolar noncoding RNA SNORA23, up-regulated in human pancreatic ductal adenocarcinoma, regulates expression of spectrin repeat-containing nuclear envelope 2 to promote growth and metastasis of xenograft tumors in mice [J]. *Gastroenterology*, 2017, 153(1):292-306.
- [31] QIN Y, MENG L, FU Y, et al. SNORA74B gene silencing inhibits gallbladder cancer cells by inducing PHLPP and suppressing Akt/mTOR signaling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12):19980-19996.
- [32] Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma [J]. *Nature*, 2014, 511(7511):543-550.
- [33] TANG G, ZENG Z, SUN W, et al. Small nucleolar RNA

71A promotes lung cancer cell proliferation, migration and invasion via MAPK/ERK pathway[J]. J Cancer, 2019, 10(10):2261-2275.

[34] WU L, ZHENG J, CHEN P, et al. Small nucleolar RNA ACA11 promotes proliferation, migration and invasion in hepatocellular carcinoma by targeting the PI3K/AKT signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 90: 705-712.

[35] FANG X, YANG D, LUO H, et al. SNORD126 promotes HCC and CRC cell growth by activating the PI3K-AKT pathway through FGFR2[J]. J Mol Cell Biol, 2017, 9(3): 243-255.

[36] WANG H, MA P, LIU P, et al. Small nucleolar RNA U2-19 promotes hepatocellular carcinoma progression by regulating Wnt/beta-catenin signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2):351-356.

• 综 述 •

[37] SHUWEN H, XI Y, QUAN Q, et al. Can small nucleolar RNA be a novel molecular target for hepatocellular carcinoma? [J]. Gene, 2020, 733:144384.

[38] LI G, HE Y, LIU X, et al. Small nucleolar RNA 47 promotes tumorigenesis by regulating EMT markers in hepatocellular carcinoma[J]. Minerva Med, 2017, 108(5): 396-404.

[39] LI H, BAI R, ZHAO Z, et al. Application of droplet digital PCR to detect the pathogens of infectious diseases[J]. Biosci Rep, 2018, 38(6):275-284.

[40] FERNANDEZ-MARMIESSE A, GOUVEIA S, COUCE M L. NGS technologies as a turning point in rare disease research, diagnosis and treatment[J]. Curr Med Chem, 2018, 25(3):404-432.

(收稿日期:2020-11-22 修回日期:2021-03-07)

希特林蛋白缺乏所致Ⅱ型瓜氨酸血症研究进展*

武星宇¹, 张春燕²综述, 田亚平^{2△} 审核
1. 南开大学医学院, 天津 300071; 2. 中国人民解放军总医院医学创新研究部
出生缺陷防控技术研究中心, 北京 100853

摘 要: Ⅱ型瓜氨酸血症(CTLN2)是由 SLC25A13 基因突变引起希特林蛋白缺乏或异常的一种遗传代谢病, 患者表现为高氨血症、瓜氨酸血症及反复发作的神经、精神症状, 预后往往不良。CTLN2 的明确诊断依赖于对 SLC25A13 基因的突变分析。目前 CTLN2 的治疗手段主要是饮食干预和药物治疗, 一些基因疗法也正在 进行临床前研究, 显示出良好的应用前景。

关键词: Ⅱ型瓜氨酸血症; 希特林蛋白缺乏症; 高氨血症
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.025 **中图法分类号:**R466
文章编号:1673-4130(2021)12-1517-05 **文献标志码:**A

Research progress of type Ⅱ citrullinemia caused by Citrin deficiency*

WU Xingyu¹, ZHANG Chunyan², TIAN Yaping^{2△}

1. School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China; 2. Birth Defect Prevention and Control Technology Research Center, Department of Medical Innovation Research, Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China

Abstract: Ⅱ type citrullinemia (CTLN2) is a genetic metabolic disease caused by SLC25A13 gene mutation, which causes deficiency or abnormality of Citrin protein. Patients present with hyperaminoemia, citrullinemia and recurrent neurological and psychiatric symptoms, often with a poor prognosis. The definitive diagnosis of CTLN2 depends on the mutation analysis of SLC25A13 gene. At present, the treatment of CTLN2 is mainly dietary intervention and drug therapy, and some gene therapies are also undergoing preclinical studies, showing good application prospects.

Key words: Ⅱ type citrullinemia; Citrin deficiency; hyperaminoemia

成年后发病的Ⅱ型瓜氨酸血症(CTLN2)是希特林蛋白缺乏症(CD)的一种临床表型^[1]。CD是由肝 脏内希特林蛋白缺乏或异常导致各种代谢紊乱的一种常染色体隐性遗传代谢病,其致病基因 SLC25A13

* 基金项目:国家重点研究计划(2017YFC1001700);北京市科技新星计划(Z181100006218038)。
△ 通信作者, E-mail: Tianyp@301hospital.com.cn。
本文引用格式:武星宇,张春燕,田亚平. 希特林蛋白缺乏所致Ⅱ型瓜氨酸血症研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(12):1517-1521.