DOI:10.16016/j.2097-0927.202409099

外周血SNORD55对心房颤动患者预后的预测价值

王 煜[1,2],邬 娜[2],杨岚清[2],袁志权[2],李成英[2],吴 龙[2],曾雨虹[1,2],杨 蕾[1,2],陈彦秀[3],陈兴华[3],钟 理[4],杨敬源[1],李亚斐[2] [1]贵州医科大学公共卫生与健康学院,环境污染与疾病监控教育部重点实验室,贵州贵阳;陆军军医大学(第三军医大学):[2]军事预防医学系军队流行病学教研室,[3]第一附属医院心内科,重庆;[4]重庆医科大学附属第三医院心血管疾病中心,重庆

[**摘要**] **目的** 探索外周血SNORD55相对表达水平与房颤患者全因死亡及卒中结局的关联,并评估其对房颤患者预后的预测价值。**方法** 共纳入2014年1月至2017年12月在陆军军医大学第一附属医院心内科住院的133名非瓣膜性房颤患者。收集基线信息,检测血浆SNORD55相对表达水平。运用Cox比例风险模型探索外周血SNORD55相对表达水平与房颤患者全因死亡和卒中结局的关联。分析在CHA_2DS_2-VASc评分基础上添加SNORD55相对表达水平后,与原评分相比对房颤患者全因死亡和卒中结局预测能力是否改善。应用受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)评估区分度,计算净重新分类指数(net reclassification index, NRI)、综合判别改善指数(integrated discrimination improvement index, IDI)评估重分类能力的改善情况。通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)比较临床净收益的变化情况。**结果** 多因素Cox回归结果表明,外周血中高表达的SNORD55是房颤患者全因死亡和卒中结局的独立危险因素。针对全因死亡和卒中结局,添加SNORD55相对表达水平后的CHA_2DS_2-VASc评分相较原评分有更高的AUC[分别为0.67(95%*CI*:0.53~0.81)和0.80(95%*CI*:0.67~0.93),*P*<0.05]。加入SNORD55相对表达水平后的CHA_2DS_2-VASc评分,在全因死亡和卒中结局中,其NRI和IDI都有一定的增加[NRI分别为31.9(95%*CI*:2.8~47.5)、54.3(95%*CI*:10.6~61.9),IDI分别为7.9(95%*CI*:0.5~14.8)、16.1(95%*CI*:2.4~27.0),*P*<0.05]。DCA结果显示,添加SNORD55相对表达水平后的CHA_2DS_2-VASc评分和国外ABC评分,在全因死亡和卒中结局中都较原评分有更高的临床净收益。**结论** 外周血SNORD55水平是房颤患者全因死亡和卒中结局的独立危险因素,且对房颤患者全因死亡和卒中结局有较好的预测能力。

[**关键词**] 心房颤动;SNORD55;风险评估;预后

[**中图法分类号**] R181.23;R446.112;R541.75 [**文献标志码**] A

Predictive value of peripheral blood SNORD55 for prognosis of atrial fibrillation patients

WANG Yu[1,2], WU Na[2], YANG Lanqing[2], YUAN Zhiquan[2], LI Chengying[2], WU Long[2], ZENG Yuhong[1,2], YANG Lei[1,2], CHEN Yanxiu[3], CHEN Xinghua[3], ZHONG Li[4], YANG Jingyuan[1], LI Yafei[2] [1]School of Public Health, Key Laboratory of Environmental Pollution Monitoring and Disease Control of Ministry of Education, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou; [2]Department of Epidemiology, Faculty of Military Preventive Medicine, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [3]Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing; [4]Cardiovascular Disease Center, the Third Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the association between the relative expression level of SNORD55

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(82073649)

[**通信作者**] 李亚斐,E-mail:liyafei2008@hotmail.com

杨敬源,E-mail:yangjingyuan@gmc.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2025, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:王煜,邬娜,杨岚清,等. 外周血SNORD55对心房颤动患者预后的预测价值[J]. 陆军军医大学学报,2025,47(2):151-160. DOI:10.16016/j.2097-0927.202409099.

Citation: WANG Y, WU N, YANG L Q, *et al*. Predictive value of peripheral blood SNORD55 for prognosis of atrial fibrillation patients[J]. J Army Med Univ, 2025,47(2):151-160. DOI:10.16016/j.2097-0927.202409099.

in peripheral blood and the outcomes of all-cause mortality and stroke in patients with atrial fibrillation (AF), and to evaluate the predictive value of SNORD55 for prognosis. **Methods** A total of 133 patients with non-valvular AF admitted in Department of Cardiology of the First Affiliated Hospital of Army Medical University from January 2014 to December 2017 were enrolled in this study. Their baseline information was collected, and the relative expression level of plasma SNORD55 was detected. Cox proportional hazards model was used to explore the association between the relative expression level of SNORD55 in peripheral blood and all-cause mortality as well as stroke in the patients. The predictive performance of CHA_2DS_2-VASc score for all-cause mortality and stroke was compared with the score combined with the relative expression level of SNORD55 in the AF patients. The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was utilized to evaluate the discrimination, and the net reclassification index (NRI) and comprehensive discriminant improvement index (IDI) were calculated to evaluate the improvement of reclassification ability. Decision curve analysis (DCA) was applied to analyze the change in clinical net benefit. **Results** The results of multivariate Cox regression showed that high expression of SNORD55 in peripheral blood was an independent risk factor for all-cause mortality and stroke in the AF patients. In predicting the outcomes of all-cause mortality and stroke, the addition of relative expression SNORD55 level with the CHA_2DS_2-VASc score obtained higher AUC value [0.80 (95%*CI*: 0.67~0.93) *vs* 0.67 (95%*CI*: 0.53~0.81), $P<0.05$]. In predicting the outcome of all-cause death and stroke, combination of the relative expression level of SNORD55 with CHA2DS2-VASc score increased both NRI [54.3 (95%*CI*: 10.6~61.9) *vs* 31.9 (95%*CI*: 2.8~47.5), $P<0.05$] and IDI [16.1 (95%*CI*: 2.4~27.0) *vs* 7.9 (95%*CI*: 0.5~14.8), $P<0.05$]. The results of DCA showed that our combination of CHA_2DS_2-VASc score relative expression level of SNORD55 had higher clinical net benefits than the foreign ABC score in the prediction of the outcomes. **Conclusion** Peripheral blood SNORD55 level is an independent risk factor for all-cause mortality and stroke in AF patients, and has good predictive performance for all-cause mortality and stroke in the patients.

[**Key words**] atrial fibrillation; SNORD55; risk assessment; prognosis

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82073649). Corresponding author: LI Yafei, E-mail: liyafei2008@hotmail.com; YANG Jingyuan, E-mail: yangjingyuan@gmc.edu.cn

心房颤动(atrial fibrillation,AF)简称房颤,是临床上常见的心律失常。近年来,房颤的全球发病率大幅度上升,目前已将近6 000万例[1]。房颤会导致生活质量下降[2],增加患者发生死亡、卒中等不良结局的风险[3]。房颤的治疗原则主要包括口服抗凝药物[4]、电击复律[5]、导管消融[6],但存在复发率高[7]、致心律失常[8]、疗效有限[9]等局限性。可见,寻找新的治疗靶点预防、诊断以及治疗房颤尤为重要[10]。

近几十年,流行病学研究已证明大量的遗传因素,有160多个基因与房颤有关[11],遗传学研究也已在14个基因组区发现了17个房颤独立信号[12],人类基因组的大多数序列并不编码蛋白,而是产生上万种具有调控功能的非编码RNA(non-coding RNA,ncRNAs)。随着新一代测序技术的发展,促进了我们对ncRNA的了解[13],ncRNA是人体细胞中丰富的单链RNA分子,参与从DNA复制到基因组稳定性防御等多种细胞过程[14]。其中,小核仁RNA(small nucleolar RNA,snoRNA)在转录后修饰各种RNA的过程中发挥着关键的作用,snoRNA在人体内广泛表达,并可能调控不同的疾病,因其独特性及在各种代谢和非代谢性疾病中的参与突出了它们作为治疗靶点的潜力[15]。已有研究证明snoRNA在心血管疾病中的表达存在差异[16]。

当前已有许多评分被提出以评估房颤患者主要不良结局的发生风险[17],欧洲指南推荐使用CHA_2DS_2-VASc评分系统[18]来评估房颤患者的卒中发生风险;国外ABC卒中评分[19]也可用于评估房颤患者发生卒中的风险程度,该评分系统结合患者的年龄、生物标志物[高敏心肌肌钙蛋白T(hs-cTnT)、N末端B型利钠肽原(NT-proBNP)]水平和临床特征共同评估卒中发生风险;PISTERS等[20]构建了HAS-BLED评分系统,用于评估房颤患者的出血风险;HIJAZI等[21]结合生物

标志物构建了国外ABC死亡评分,用于评估房颤患者死亡风险,该评分系统考虑了传统的临床风险因素和新兴的生物标志物,以更准确地评估患者的死亡风险。

本课题组前期的研究结果显示,外周血SNORD55在房颤患者中的表达呈上调趋势,本研究旨在探索外周血SNORD55与房颤患者全因死亡和卒中结局的关联性,以及对患者预后的预测价值,为房颤患者的诊断及预后预测提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续纳入2014年1月至2017年12月在陆军军医大学第一附属医院心内科住院且诊断为房颤的患者。房颤患者的诊断参照2010年欧洲房颤治疗指南[22]:体表心电图RR间期"绝对"不齐;无明显P波;心房周期长度可变且<200 bpm(>300 bpm)。

纳入标准:18岁以上,新发非瓣膜性房颤患者。排除标准:合并除房颤患者以外的心律失常、自身免疫性疾病、严重感染性疾病、瓣膜性疾病、凝血功能异常、恶性肿瘤、精神病、神经系统疾病。本研究经陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准(KY2020231),患者皆签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 待纳入对象签署知情同意书后,向患者本人询问房颤患者调查表,主要收集的信息包括:人口学资料(年龄、性别、教育程度、家庭人均年收入等);生活方式(吸烟情况、饮酒情况);既往病史(是否患有高血压、糖尿病、冠心病、心肌病、心衰、血管病、高血脂等);既往用药史(是否服用过血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体抑制剂、β受体阻断剂、华法林、阿司匹林等药物)。

1.2.2 研究终点 随访时间:对纳入研究的房颤患者,由经过专业培训的工作人员在出院后每年以电话的形式随访一次,直到发生死亡。随访内容包括:问卷调查、病历提取、外周血标本采集。随访表内容包括:随访研究对象是否发生脑卒中,是否死亡;若死亡,其直接死亡原因。此外,随访表内容还包括房颤症状、房颤治疗情况、运动耐量、生活方式、生活质量等。

终点:卒中和全因死亡为本研究随访的主要终点事件。

卒中:纳入对象在纳入研究的本次就诊结束后发生脑卒中,伴有局灶性神经功能丧失。通过医院的就诊记录发现神经功能障碍等临床症状存在24 h以上,并经CT或核磁共振检查确诊。

全因死亡:若纳入对象发生死亡的终点事件,需经过亲属确认,并通过查询相关医疗记录收集死亡原因与具体时间。

1.2.3 血浆SNORD55水平检测 在纳入对象入院后48 h内且未接受任何治疗之前,抽取静脉血液样本。4 ℃条件下离心,取500 μL血浆装入冻存管,于-80 ℃冰箱保存备用。Trizol法提取血浆总RNA,利用荧光定量PCR对血浆中SNORD55水平进行定量检测。

1.2.4 评分系统 CHA_2DS_2-VASc评分:为卒中风险评估工具,其中充血性心衰/左室功能障碍、高血压、糖尿病、血管性疾病(MI病史、PAD或主动脉斑块病)、年龄65~74岁、女性各1分;年龄≥75岁、中风/TIA/血栓史各2分。分值总和≥2判为高危;分值总和=1为中危;分值总和=0为低危。

国外ABC卒中评分[19]:是针对房颤患者卒中风险的评估方案,它结合患者的年龄、生物标志物(hs-cTnT、NT-proBNP)水平和临床特征共同评估,根据HIJAZI等[21]的研究计算1年卒中风险,并以此分为低(<1%)、中(1%~2%)、高(>2%)卒中风险。

国外ABC死亡评分:评估房颤患者死亡风险的工具,它结合年龄、生物标志物[hs-cTnT、NT-proBNP、生长分化因子-15(GDF-15)]、临床病史一同评估,根据HIJAZI等[23]的研究计算1年全因死亡风险,且以此分为低(0~2%)、中(>2%~5%)、高(>5%~10%)、超高(>10%)全因死亡风险。

1.3 统计学方法

利用SPSS 27.0.1软件对数据进行清理,删掉离群值。连续变量若为正态分布用$\bar{x}\pm s$表示,若是非正态分布则用中位数(四分位数间距)表示,分类变量以频数(百分比)表示。利用X-tile软件获取SNORD55相对表达水平的最佳截断值,该软件通过尝试不同的值作为截断值,并对其进行统计检验,根据检验结果的P值来确定最佳的分组方式。绘制KM曲线(Kaplan-Meier)评估高表达SNORD55与低表达SNORD55房颤患者全因死亡和卒中结局的生存情况。运用单因素Cox比例风险模型评估基线资料与全因死亡和卒中结

局的关联性,将P<0.10的变量纳入多因素Cox比例风险模型,选择Enter强制进入多因素模型,以分析SNORD55相对表达水平与房颤预后之间的关联。利用R软件,绘制受试者工作特征曲线(ROC),并计算受试者工作特征曲线下面积(AUC),比较各模型的区分度,AUC越大,则模型的区分度越好。计算净重新分类指数(net reclassification index, NRI),评估添加SNORD55相对表达水平后的评分较原评分模型预测能力的改善情况;计算综合判别改善指数(integrated discrimination improvement index, IDI)评估模型的整体改善情况。通过决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)直观地反映出添加血浆SNORD55相对表达水平后的评分较原评分临床净收益的变化情况。所有统计分析均由SPSS 27.0.1软件完成,采用双侧检验,检验水准为0.05。

2 结果

2.1 房颤患者队列的基本信息

本研究纳入133例房颤患者,失访6例患者,失访率为4.5%,清理血浆SNORD55相对表达水平离群值11例,最终纳入116例进行统计分析。其中56例患者为女性,占比48.3%,中位随访时间89(63,94)个月,随访过程中,全因死亡结局发生46例(6.2/100人年),卒中结局发生32例(4.8/100人年)。在纳入的对象中,中位CHA_2DS_2-VAS_C评分为3.0(1.0,4.0),经评分之后处于高卒中风险(CHA_2DS_2-VAS_C≥2)的患者占比75.0%。国外ABC死亡评分中位数为1.5(0.8,2.5),国外ABC卒中评分中位数为1.1(0.8,1.3),血浆SNORD55相对表达量的中位数为2.2(0.8,4.8)。纳入对象的基线资料如表1所示。

表1 房颤患者队列的基线资料[中位数(四分位数间距),n(%)]

变量	例数(n=116)	变量	例数(n=116)
年龄/岁		药物治疗史	
<65	38(32.8)	ACEI	23(19.8)
65~74	45(38.8)	ARB	13(11.2)
≥75	33(28.4)	β受体阻断剂	34(29.3)
性别		华法林	10(8.6)
男性	60(51.7)	他汀	32(27.6)
女性	56(48.3)	CCB	33(28.4)
教育程度		阿司匹林	17(14.7)
初中及以下	106(91.4)	氯吡格雷	17(14.7)
高中及以上	10(8.6)	风险评分	
家庭人均年收入/(万元/年)		CHA2DS2-VASC评分	3.0(1.0,4.0)
<2.5	65(56.0)	<2	29(25.0)
≥2.5	51(44.0)	≥2	87(75.0)
生活方式		国外ABC死亡评分	1.5(0.8,2.5)
吸烟史	40(34.5)	国外ABC卒中评分	1.1(0.8,1.3)
饮酒史	38(32.8)	SNORD55	2.2(0.8,4.8)
合并症		随访时间/月	89(63,94)
高血压	64(55.2)	随访人年/人年	
糖尿病	20(17.2)	全因死亡	743
冠心病	53(45.7)	卒中	662
TIA或卒中	8(6.9)	终点事件发生率/每100人年	
心衰史	41(35.3)	全因死亡	6.2
高血脂症	27(23.3)	卒中	4.8
血管病	5(4.3)		
心肌病	14(12.1)		
高血压性心脏病	18(15.5)		

TIA:短暂性脑缺血发作;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体抑制剂;CCB:钙离子通道阻滞剂

2.2　建立SNORD55的最佳截断值

根据随访时间、终点事件发生情况(发生卒中和全因死亡)、SNORD55在血浆中的相对表达量,利用X-tile软件确立SNORD55相对表达量在全因死亡结局及卒中结局的最佳截断值,如表2所示。

表2　SNORD55根据X-tile得到的截断值

[中位数(四分位数间距),n(%)]

终点事件	截断值	相对表达量水平
全因死亡		
SNORD55		2.2(0.8,4.8)
	≤1.05	33(28.4)
	>1.05	83(71.6)
卒中		
SNORD55		2.2(0.8,4.8)
	≤1.73	53(45.7)
	>1.73	63(54.3)

2.3　外周血SNORD55与房颤患者全因死亡和卒中终点的关联性分析

绘制Kaplan-Meier曲线(图1),结果表明,血浆中高水平的SNORD55与死亡结局相关(P=0.045),血浆中高水平的SNORD55与卒中结局显著相关(P=0.002)。

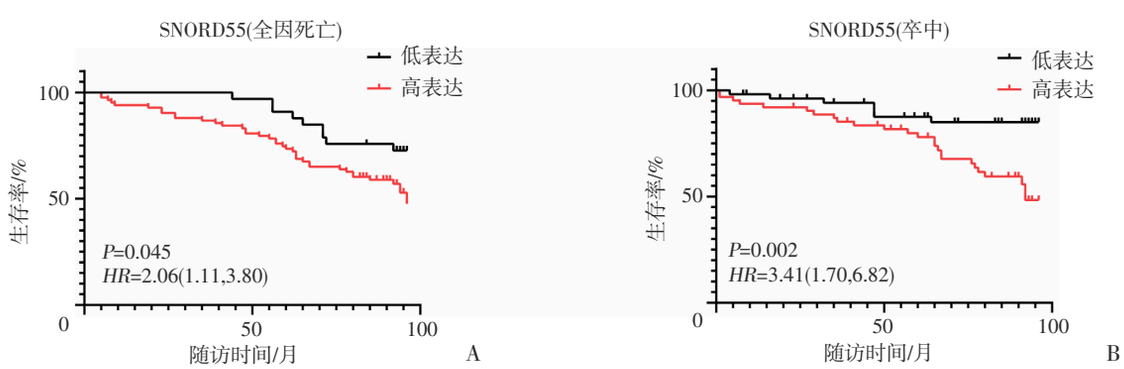
通过单因素Cox回归,对纳入对象搜集到的基线资料分别与卒中和全因死亡结局进行关联性分析,结果如表3所示,在全因死亡结局分析中,患者的年龄、教育程度是全因死亡的危险因素;在卒中结局分析中,年龄、TIA或卒中史是卒中的危险因素。

另外,利用单因素Cox回归分别分析血浆中SNORD55相对表达水平与卒中和全因死亡结局之间的关联,结果发现血浆中SNORD55的相对表达水平与房颤患者死亡结局无关联,血浆中高表达SNORD55的房颤患者有更高的卒中风险(表4)。

分别将两种结局单因素Cox回归中P<0.10的变量作为混杂因素纳入多因素Cox回归分析中进行调整,全因死亡的结局中纳入年龄、教育程度、心衰史;卒中结局中纳入年龄、TIA或卒中,多因素Cox回归结果如表4显示,在调整了协变量之后,血浆中高表达SNORD55是房颤患者死亡结局的危险因素(HR=2.22,95%CI:1.03~4.77,P=0.041)。血浆中高表达SNORD55也是房颤患者卒中的危险因素(HR=2.96,95%CI:1.24~7.07,P=0.015)。

2.4　外周血SNORD55对房颤预后的预测价值

评估在CHA_2DS_2-VASc评分及国外ABC死亡/卒中评分的基础上,添加SNORD55相对表达水平后,针对房颤患者全因死亡和卒中结局的风险预测能力是否有提高。通过绘制ROC曲线(图2),并计算AUC可知,分析卒中结局时,CHA_2DS_2-VASc评分(0.60,95%CI:0.42~0.77)与国外ABC卒中评分(0.75,95%CI:0.61~0.90)相比,差异无统计学意义;添加SNORD55相对表达量的CHA_2DS_2-VASc评分模型有更高的AUC(0.80,95%CI:0.67~0.93,P=0.003);添加SNORD55相对表达量的国外ABC卒中评分有稍高的AUC(0.87,95%CI:0.77~0.96,P=0.092);添加SNORD55相对表达水平的CHA_2DS_2-VASc评分与国外ABC卒中评分相比,差异无统计学意义;添加SNORD55相对表达水平的国外ABC卒中评分较CHA_2DS_2-VASc评分有更高的AUC(P=0.007)。在分析全因死亡结局时,CHA_2DS_2-VASc评分(0.54,95%CI:0.39~0.69)与国外ABC卒中评分(0.64,95%CI:0.49~0.79)相比,差异无统计学意义;添加SNORD55相对表达量的CHA_2DS_2-VASc评分模型有更高的AUC(0.67,95%CI:0.53~0.81,P=0.025);添加SNORD55相对表达量的国外ABC死亡



A:血浆中SNORD55高表达的房颤患者与全因死亡结局相关联;B:血浆中SNORD55高表达的房颤患者与高卒中率显著相关

图1　生存曲线分析血浆中SNORD55不同相对表达量水平的房颤患者全因死亡和卒中的生存率

表3 心房颤动患者的临床变量与结局之间的关联性分析

变量	全因死亡			卒中		
	系数	*HR*(95%*CI*)	*P*值	系数	*HR*(95%*CI*)	*P*值
年龄/岁						
<65		Ref.	0.126		Ref.	0.139
65~74	0.80	2.23(1.02,4.84)	0.043	0.73	2.07(0.78,5.45)	0.142
≥75	0.65	1.91(0.83,4.37)	0.124	0.98	2.66(1.01,7.01)	0.048
性别						
男		Ref.			Ref.	
女	−0.01	0.97(0.55,1.77)	0.989	−0.56	0.57(0.28,1.18)	0.130
教育程度						
初中及以下		Ref.			Ref.	
高中及以上	1.23	3.41(1.57,7.42)	0.002	0.36	1.43(0.43,4.76)	0.556
家庭人均年收入/(万元/年)						
<2.5		Ref.			Ref.	
≥2.5	0.13	1.14(0.64,2.03)	0.664	0.50	1.64(0.82,3.30)	0.166
吸烟史						
不吸烟		Ref.			Ref.	
吸烟	0.17	1.19(0.65,2.16)	0.307	0.30	1.35(0.66,2.75)	0.417
饮酒史						
不饮酒		Ref.				
饮酒	−0.02	0.98(0.50,1.94)	0.961	−0.31	0.74(0.30,1.79)	0.498
合并症						
高血压	0.47	1.60(0.87,2.94)	0.127	0.60	1.82(0.88,3.78)	0.108
糖尿病	0.25	1.28(0.62,2.65)	0.509	−0.03	0.97(0.37,2.53)	0.953
冠心病	0.38	1.46(0.82,2.61)	0.201	0.18	1.20(0.60,2.40)	0.607
TIA或卒中	0.55	1.73(0.68,4.38)	0.249	1.89	6.59(2.91,14.95)	<0.001
心衰史	0.54	1.71(0.95,3.05)	0.072	0.26	1.30(0.63,2.66)	0.477
高血脂症	−0.12	0.88(0.44,1.79)	0.731	−0.01	0.99(0.45,2.22)	0.990
血管病	0.45	1.58(0.49,5.08)	0.447	−0.28	0.76(0.18,3.17)	0.702
心肌病	0.15	1.17(0.49,2.75)	0.727	0.67	1.96(0.47,8.21)	0.357
高血压心脏病	0.14	1.15(0.54,2.46)	0.723	0.60	1.83(0.79,4.25)	0.161
药物治疗史						
ACEI	0.53	1.69(0.89,3.21)	0.109	0.58	1.78(0.82,3.86)	0.143
ARB	0.58	1.79(0.80,4.02)	0.156	0.13	1.13(0.35,3.73)	0.837
β受体阻断剂	0.23	1.25(0.68,2.33)	0.471	0.56	1.76(0.86,3.60)	0.124
华法林	0.16	1.17(0.42,3.27)	0.764	−0.22	0.80(0.19,3.35)	0.759
他汀	−0.24	0.79(0.40,1.55)	0.490	0.17	1.19(0.56,2.50)	0.655
CCB	0.06	1.06(0.57,1.99)	0.855	0.10	1.11(0.52,2.34)	0.791
阿司匹林	0	1.00(0.45,2.24)	0.998	−0.02	0.99(0.38,2.56)	0.975
氯吡格雷	−0.19	0.83(0.35,1.96)	0.672	−0.02	0.98(0.38,2.56)	0.973

TIA:短暂性脑缺血发作;ACEI:血管紧张素转化酶抑制剂;ARB:血管紧张素Ⅱ受体抑制剂;CCB:钙离子通道阻滞剂

评分有升高的AUC(0.73,95% *CI*:0.61~0.86,*P*=0.119);添加SNORD55相对表达水平的CHA_2DS_2-VASc评分与国外ABC死亡评分相比,差异无统计学意义;添加SNORD55相对表达水平的国外ABC死亡评分较CHA_2DS_2-VASc评分有更高的AUC(*P*=0.027)。

在模型的重分类评价方面(表5),在分析全因死亡结局时,加入SNORD55相对表达量后的CHA_2DS_2-VASc评分,其NRI和IDI较原评分得到了的提升,增

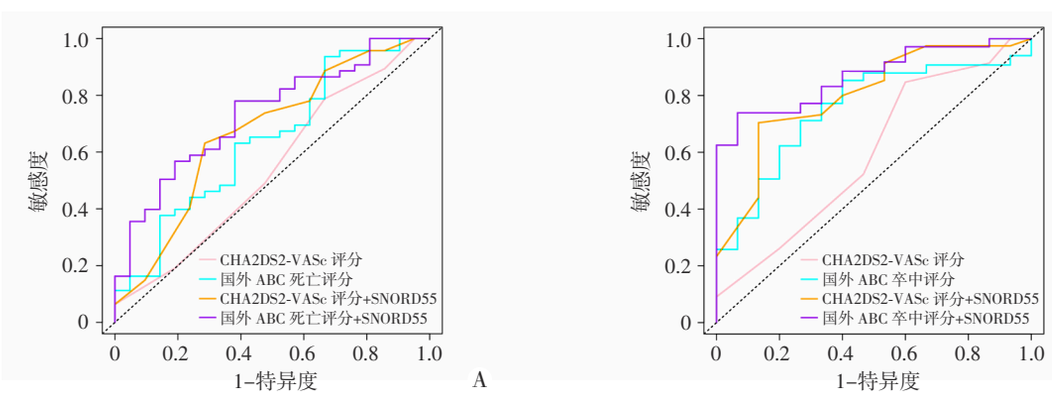
表4　血浆中SNORD55水平与房颤患者全因死亡和卒中的关联

变量	例数(发生终点事件例数)	单因素Cox回归			多因素Cox回归		
		系数	*HR*(95%*CI*)	*P*值	系数	*HR*(95%*CI*)	*P*值
全因死亡							
SNORD55							
低	33(9)		Ref.			Ref.	
高	83(37)	0.73	2.07(1.00,4.31)	0.051	0.80	2.22(1.03,4.77)	0.041
卒中							
SNORD55							
低	53(7)		Ref.			Ref.	
高	63(25)	1.24	3.45(1.49,8.00)	0.004	1.09	2.96(1.24,7.07)	0.015

在分析死亡结局时,调整的变量为年龄、教育程度、心衰史;在分析卒中结局时,调整的变量为年龄、TIA或卒中史

量分别为31.9%(95% *CI*: 2.8~47.5, *P*<0.001)和7.9%(95% *CI*: 0.5~14.8, *P*<0.001);加入SNORD55相对表达量后的国外ABC死亡评分,其NRI和IDI较原评分也得到了提升,增量分别为31.9%(95% *CI*: 4.3~57.7, *P*<0.001)和6.9%(95% *CI*: 0.3~25.4, *P*<0.001)。针对卒中结局,加入SNORD55相对表达量后的CHA_2DS_2-VASc评分,可以看出评价指标的NRI和IDI较原评分也得到了显著的提升,增量分别为54.3%(95% *CI*: 10.6~61.9, *P*<0.001)和16.1%(95% *CI*: 2.4~27.0, *P*<0.001);加入SNORD55相对表达量后的国外ABC卒中评分,其NRI和IDI较原评分也得到了显著的提升,增量分别为54.3%(95% *CI*: 8.3~67.4, *P*<0.001)和12.3%(95% *CI*: 1.1~19.1, *P*<0.001)。

通过决策曲线分析可以看出(图3),针对死亡结



A:针对死亡结局的比较结果;B:针对卒中结局的比较结果

图2　4种评分之间针对全因死亡结局和卒中结局的ROC曲线比较

表5　各评分在全因死亡和卒中结局预测时的重分类比较

终点事件	NRI(%)(95%*CI*)	*P*值	IDI(%)(95%*CI*)	*P*值
全因死亡				
CHA_2DS_2-VASc				
CHA_2DS_2-VASc+SNORD55	31.9(2.8,47.5)	<0.001	7.9(0.5,14.8)	<0.001[a]
国外ABC死亡评分	−17.2(−27.1,9.6)	0.545	2.4(−2.2,7.9)	0.364
国外ABC死亡评分+SNORD55	31.9(4.3,57.7)	<0.001	6.9(0.3,25.4)	<0.001[b]
卒中				
CHA_2DS_2-VASc				
CHA_2DS_2-VASc+SNORD55	54.3(10.6,61.9)	<0.001	16.1(2.4,27.0)	<0.001[a]
国外ABC卒中评分	−10.4(−22.6,31.1)	0.727	10.4(−2.2,15.4)	0.182
国外ABC卒中评分+SNORD55	54.3(8.3,67.4)	<0.001	12.3(1.1,19.1)	<0.001[b]

a:加入SNORD55前后的CHA_2DS_2-VASc评分的比较;b:添加SNORD55前后的国外ABC卒中/死亡评分的比较

局，4个评分在0.2～0.5的阈值范围内有较好的临床净收益，且添加了SNORD55后的CHA_2DS_2-VASc评分和国外ABC评分与原评分相比有较高的临床净获益；在卒中结局中，4个评分在0.1～0.6的阈值范围内有较好的临床净收益，该阈值范围较宽，说明4个评分的预测价值较好，同时添加了SNORD55后的CHA_2DS_2-VASc评分和国外ABC卒中评分较原评分也具有更高的临床净获益，表明SNORD55的纳入会增加模型对结局预测的临床净收益水平。

3 讨论

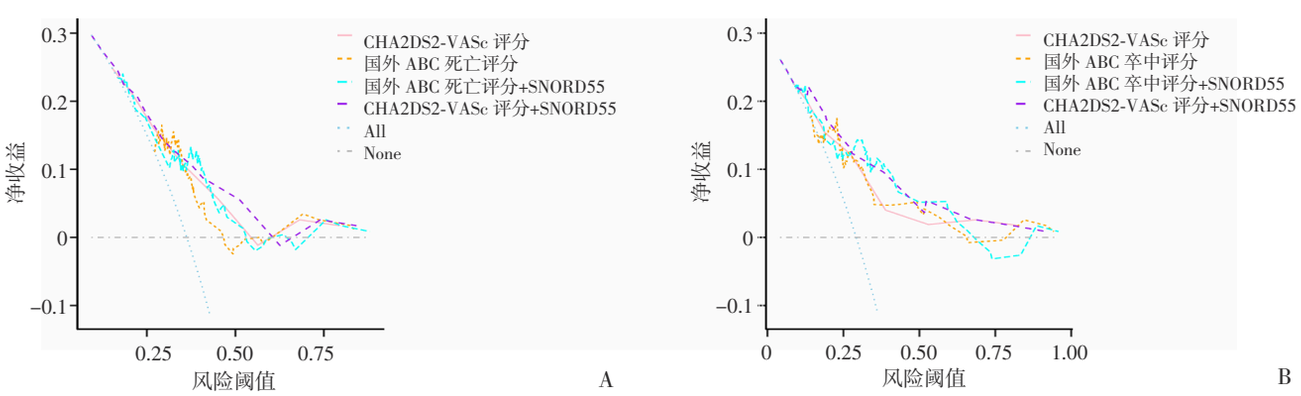
房颤因其发病率高[1]、易发生严重的不良结局[3]、治疗手段[9]有限而被人们广泛关注。因此，寻找新的治疗靶点预防、治疗房颤显得尤为重要[10]。近年来，随着新一代测序技术的发展，ncRNA越来越被我们熟知[13]。snoRNAs是一类新兴的ncRNAs，具有多方面的功能，包括指导核糖体RNA和小核RNA的核苷酸修饰、参与染色质组织或氧化应激的调节[24]等，其功能失常易引发复杂疾病的发生与发展[25]，snoRNA的临床应用潜力已经在肿瘤学、神经学等领域得到了认可[26]。

当前已有研究者探索了snoRNA与心血管疾病的密切关系。代谢调节对心脏的病理生理过程至关重要[26]，MICHEL等[27]的研究发现，核糖体RNAL13a位点编码的3个box C/D snoRNA（U32a、U33和U35a）的缺失，可赋予细胞对脂毒性（一种代谢应激反应）和氧化应激的抗性，从而调节体内代谢过程；SLETTEN等[28]也发现干扰box H/ACA SnoRA73会导致对抗脂质诱导的细胞死亡和氧化应激，同时体内敲除SnoRA73后，可阻止肝脏变性及氧化应激；这都表明了snoRNA在代谢调节及脂毒性中的作用，从而在心脏发育及日常功能中发挥作用。

HÅKANSSON等[29]对5 244对普伐他汀高危的老年人进行全基因组扫描，发现snoRNA簇中的单核苷酸多态性与心衰的关系密切，且与其他ncRNA无关，表明snoRNAs可独立影响心血管疾病的发生风险。血小板活化是心肌梗死病发及预后的重要影响因素，NOSSENT等[30]学者通过比较体内和动作电位（APD）诱导的P-选择素和激活的GDⅡb/Ⅲa的表达，及体内和APD诱导的高低snoRNA水平患者的MPA（单核细胞血小板聚集体）形成，发现SnoRD113-2和SnoRD114-1表达水平的升高与血小板活化之间存在关联。

本研究主要探索SNORD55与房颤患者全因死亡和卒中结局的关联性并评估其预后价值。多因素Cox结局显示，血浆SNORD55是房颤患者全因死亡和卒中结局的独立危险因素，通过绘制KM曲线，结果表明，高水平的SNORD55有更高的全因死亡风险以及卒中风险。

当前，评价卒中风险的工具主要是欧洲指南推荐的CHA_2DS_2-VASc评分系统[18]，亦可指导临床医师对患者进行抗凝治疗，该评分纳入的条目细致，但却繁琐，有的甚至需要特殊检查，这给临床应用带来了不便。结合生物标志物的国外ABC卒中风险评分[19]，



A：全因死亡结局中CHA_2DS_2-VASc评分、添加SNORD55后的CHA_2DS_2-VASc评分、国外ABC死亡评分、添加SNORD55后的国外ABC死亡评分的临床净收益；B：卒中结局中CHA_2DS_2-VASc评分、添加SNORD55后的CHA_2DS_2-VASc评分、国外ABC卒中评分、添加SNORD55后的国外ABC卒中评分的临床净收益；横坐标表示全因死亡或卒中风险的阈概率，纵坐标表示临床净收益，距离斜线（假设所有患者发生全因死亡或者卒中）和水平线（假设所有患者都没有发生全因死亡或者卒中）越远的曲线有更高的临床净收益

图3 添加SNORD55后的CHA_2DS_2-VASc评分以及国外ABC死亡/卒中评分与原CHA_2DS_2-VASc评分以及国外ABC死亡/卒中评分的决策曲线比较

该评分系统基于临床试验,纳排标准及随访方面都相对严格,真实的房颤患者情况可能更加复杂,且需要检测多个生物标志物水平。本研究在这2个评分系统中均加入SNORD55相对表达水平,ROC结果显示,SNORD55+CHA_2DS_2-VASc评分较原评分,以及SNORD55+国外ABC卒中评分较原评分皆有更高的曲线下面积,表明加入SNORD55后,模型对卒中结局有了更好的预测效能,添加SNORD55后的2种评分也有更高的区分度,以及更高的临床净收益。

目前没有公认的针对死亡风险评估的工具,有结合生物标志物的国外ABC死亡风险评分[23],另外PROIETTI等[17]学者对4种风险评分方案进行Meta分析,评估其对死亡风险的预测能力,其中CHA_2DS_2-VASc评分优势最大,但预测能力也仅适中。本研究也分别在2种预测死亡风险的评分中加入SNORD55相对表达水平,ROC结果表明,SNORD55+CHA_2DS_2-VASc评分以及SNORD55+国外ABC死亡评分较原评分皆有更高的曲线下面积,表明加入SNORD55后,模型对死亡结局有了更好的预测效能,添加SNORD55后的2种评分也有更高的区分度,以及更高的临床净收益。

本研究局限:首先,该研究为单中心、历史性队列研究,且样本量较小,该结果的代表性较弱;其次,外周血SNORD55表达水平仅在入院时做了检测,不一定与终点事件发生时的表达水平完全一致,缺少了动态监测外周血SNORD55相对表达水平的机会;最后,要为房颤治疗寻求靶点还需要做更深入的分子机制研究。

本研究结果显示,外周血高表达SNORD55是房颤患者死亡和卒中结局的危险因素,并且对房颤患者的预后有较好的预测价值,这为房颤患者的诊断及预后预测提供了一定的理论依据。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] ELLIOTT A D, MIDDELDORP M E, VAN GELDER I C, *et al*. Epidemiology and modifiable risk factors for atrial fibrillation [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(6): 404-417. DOI: 10.1038/s41569-022-00820-8.

[2] GOTTLIEB L A, DEKKER L R C, CORONEL R. The blinding period following ablation therapy for atrial fibrillation: proarrhythmic and antiarrhythmic pathophysiological mechanisms [J]. JACC Clin Electrophysiol, 2021, 7(3): 416-430. DOI: 10.1016/j.jacep.2021.01.011.

[3] SAGRIS M, VARDAS E P, THEOFILIS P, *et al*. Atrial fibrillation: pathogenesis, predisposing factors, and genetics [J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1): 6. DOI: 10.3390/ijms23010006.

[4] HEIJMAN J, HOHNLOSER S H, CAMM A J. Antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: lessons from the past and opportunities for the future [J]. Europace, 2021, 23(23 Suppl 2): ii14-ii22. DOI: 10.1093/europace/euaa426.

[5] ECKER V, KNOERY C, RUSHWORTH G, *et al*. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation [J]. Clin Cardiol, 2018, 41(6): 862-870. DOI: 10.1002/clc.22931.

[6] PARAMESWARAN R, AL-KAISEY A M, KALMAN J M. Catheter ablation for atrial fibrillation: current indications and evolving technologies [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(3): 210-225. DOI: 10.1038/s41569-020-00451-x.

[7] SCHMIDT C, KISSELBACH J, SCHWEIZER P A, *et al*. The pathology and treatment of cardiac arrhythmias: focus on atrial fibrillation [J]. Vasc Health Risk Manag, 2011, 7: 193-202. DOI: 10.2147/VHRM.S10758.

[8] ONO K, IWASAKI Y K, AKAO M, *et al*. JCS/JHRS 2020 guideline on pharmacotherapy of cardiac arrhythmias [J]. J Arrhythm, 2022, 38(6): 833-973. DOI: 10.1002/joa3.12714.

[9] BRUNDEL B, AI X, HILLS M T, *et al*. Atrial fibrillation [J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 21. DOI: 10.1038/s41572-022-00347-9.

[10] CHOI S E, SAGRIS D, HILL A, *et al*. Atrial fibrillation and stroke [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2023, 21(1): 35-56. DOI: 10.1080/14779072.2023.2160319.

[11] ANDERSEN J H, ANDREASEN L, OLESEN M S. Atrial fibrillation—a complex polygenetic disease [J]. Eur J Hum Genet, 2021, 29(7): 1051-1060. DOI: 10.1038/s41431-020-00784-8.

[12] STAERK L, SHERER J A, KO D, *et al*. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes [J]. Circ Res, 2017, 120(9): 1501-1517. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.

[13] JACOVETTI C, BAYAZIT M B, REGAZZI R. Emerging classes of small non-coding RNAs with potential implications in diabetes and associated metabolic disorders [J]. Front Endocrinol, 2021, 12: 670719. DOI: 10.3389/fendo.2021.670719.

[14] BEŇAČKA R, SZABÓOVÁ D, GUĽAŠOVÁ Z, *et al*. Non-coding RNAs in human cancer and other diseases: overview of the diagnostic potential [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16213. DOI: 10.3390/ijms242216213.

[15] CHAUHAN W, SUDHARSHAN S J, KAFLE S, *et al*. SnoRNAs: exploring their implication in human diseases

[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(13): 7202. DOI: 10.3390/ijms25137202.

[16] SUN X, WANG G B, LUO W T, *et al*. Small but strong: the emerging role of small nucleolar RNA in cardiovascular diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 11: 1292925. DOI: 10.3389/fcell.2023.1292925.

[17] PROIETTI M, FARCOMENI A, ROMITI G F, *et al*. Association between clinical risk scores and mortality in atrial fibrillation: systematic review and network meta-regression of 669, 000 patients[J]. Eur J Prev Cardiol, 2020, 27(6): 633-644. DOI: 10.1177/2047487318817662.

[18] HINDRICKS G, POTPARA T, DAGRES N, *et al*. 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC[J]. Eur Heart J, 2021, 42(5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

[19] XING L Y, DIEDERICHSEN S Z, HØJBERG S, *et al*. The ABC-stroke risk score and effects of atrial fibrillation screening on stroke prevention: results from the randomized LOOP study[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(4): e032744. DOI: 10.1161/JAHA.123.032744.

[20] PISTERS R, LANE D A, NIEUWLAAT R, *et al*. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the euro heart survey[J]. Chest, 2010, 138(5): 1093-1100. DOI: 10.1378/chest.10-0134.

[21] HIJAZI Z, LINDBÄCK J, ALEXANDER J H, *et al*. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation[J]. Eur Heart J, 2016, 37(20): 1582-1590. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.

[22] European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, CAMM A J, *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur Heart J, 2010, 31(19): 2369-2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.

[23] HIJAZI Z, OLDGREN J, LINDBÄCK J, *et al*. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score[J]. Eur Heart J, 2018, 39(6): 477-485. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx584.

[24] DAS S, SHAH R, DIMMELER S, *et al*. Noncoding RNAs in cardiovascular disease: current knowledge, tools and technologies for investigation, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circ Genom Precis Med, 2020, 13(4): e000062. DOI: 10.1161/HCG.0000000000000062.

[25] ZHANG W X, LIU B. iSnoDi-LSGT: identifying snoRNA-disease associations based on local similarity constraints and global topological constraints[J]. RNA, 2022, 28(12): 1558-1567. DOI: 10.1261/rna.079325.122.

[26] CHABRONOVA A, HOLMES T L, HOANG D M, *et al*. SnoRNAs in cardiovascular development, function, and disease[J]. Trends Mol Med, 2024, 30(6): 562-578. DOI: 10.1016/j.molmed.2024.03.004.

[27] 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. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.04.009.

[28] SLETTEN A C, DAVIDSON J W, YAGABASAN B, *et al*. Loss of SNORA73 reprograms cellular metabolism and protects against steatohepatitis[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5214. DOI: 10.1038/s41467-021-25457-y.

[29] HÅKANSSON K E J, GOOSSENS E A C, TROMPET S, *et al*. Genetic associations and regulation of expression indicate an independent role for 14q32 snoRNAs in human cardiovascular disease[J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(10): 1519-1532. DOI: 10.1093/cvr/cvy309.

[30] NOSSENT A Y, EKTEFAIE N, WOJTA J, *et al*. Plasma levels of snoRNAs are associated with platelet activation in patients with peripheral artery disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5975. DOI: 10.3390/ijms20235975.

(**收稿**:2024-09-14;**修回**:2024-10-21)

(编辑 张 维)