

成人癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、 TLR4 水平及临床意义^{*}

仲 婷^{1,2}, 陆明佳¹, 米尔古丽·艾麦特¹, 焦 燕¹, 李红燕^{1△}

1. 新疆维吾尔自治区人民医院神经内科,新疆乌鲁木齐 830000; 2. 新疆脑卒中与
神经系统罕见病临床医学研究中心,新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 探讨成人癫痫患者血清微小核糖核酸(miR)-146a、miR-125a、Toll 样受体 4(TLR4)水平及其与疾病严重程度的关系。方法 选取 2020 年 8 月至 2023 年 8 月新疆维吾尔自治区人民医院收治的 69 例癫痫患者作为癫痫组,另选取同期体检的 69 例健康人群作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测入组对象血清 miR-146a、miR-125a 水平,采用酶联免疫吸附试验检测血清 TLR4、白细胞介素(IL)-1β、IL-2 和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。根据脑电图检测结果,将癫痫患者分为轻度组、中度组和重度组,并比较 3 组患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4、IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平。采用 Pearson 相关分析癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平与 IL-1β、IL-2、TNF-α 水平的关系,采用 Spearman 相关分析癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平与疾病严重程度的关系。结果 癫痫组血清 miR-146a、miR-125a 水平低于对照组,TLR4、IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。脑电图检测结果显示,轻度组、中度组及重度组分别有 23、25 和 21 例,3 组患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4、IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且血清 miR-146a、miR-125a 水平均为轻度组 $>$ 中度组 $>$ 重度组,血清 TLR4、IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平均为轻度组 $<$ 中度组 $<$ 重度组,任意两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,癫痫患者血清 miR-146a 和 miR-125a 水平与 IL-1β、IL-2、TNF-α 水平呈负相关($P < 0.05$),TLR4 水平与 IL-1β、IL-2、TNF-α 水平呈正相关($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,癫痫患者血清 miR-146a 和 miR-125a 水平与疾病严重程度呈负相关($P < 0.05$),TLR4 水平与疾病严重程度呈正相关($P < 0.05$)。结论 成人癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a 表达下调,TLR4 表达上调,且三者与 IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平相关,可以评估癫痫患者疾病严重程度。

关键词:成人癫痫; 微小核糖核酸-146a; 微小核糖核酸-125a; Toll 样受体 4; 疾病严重程度; 炎症因子; 相关性

中图法分类号:R742.1; R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)16-2362-05

Levels of serum miR-146a, miR-125a and TLR4 in adult patients with epilepsy and their clinical significance^{*}

ZHONG Ting^{1,2}, LU Mingjia¹, Mirgulie · Emmett¹, JIAO Yan¹, LI Hongyan^{1△}

1. Department of Neurology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830000, China; 2. Xinjiang Clinical Medical Research Center for Stroke and Neurological Rare Diseases, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: Objective To explore levels of microRNA (miR)-146a, miR-125a and Toll-like receptor 4 (TLR4) in peripheral blood and their relationship with disease severity in adult patients with epilepsy. **Methods** A total of 69 patients admitted to the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region from August 2020 to August 2023 were selected as the epilepsy group, and another 69 healthy people who had a physical examination during the same period were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to measure serum miR-146a and miR-125a levels, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum TLR4, interleukin (IL)-18, IL-2 and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels in all research objects. Based on the results of EEG detection, epilepsy patients were divided into mild group, moderate group and severe group, and miR-146a, miR-125a, TLR4, IL-1β, IL-2 and TNF-α levels were compared among the three groups. Pearson correlation was used to analyze the relationship

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2019D01C149)。

作者简介:仲婷,女,副主任医师,主要从事癫痫方向的研究。 △ 通信作者,E-mail:zhongting3132@163.com。

between miR-146a, miR-125a and TLR4 levels and IL-1 β , IL-2, TNF- α levels, and Spearman correlation was used to analyze the relationship between miR-146a, miR-125a and TLR4 levels and severity of disease.

Results The serum miR-146a and miR-125a levels in the epilepsy group were lower than those in the control group, and the levels of TLR4, IL-1 β , IL-2 and TNF- α were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of EEG showed that there were 23, 25 and 21 cases in the mild group, moderate group and severe group, respectively, and the levels of serum miR-146a, miR-125a, TLR4, IL-1 β , IL-2 and TNF- α among the three groups had statistically significant differences ($P < 0.05$); the levels of miR-146a and miR-125a in the mild group $>$ the moderate group $>$ severe group, while the levels of TLR4, IL-1 β , IL-2, and TNF- α in the mild group $<$ moderate group $<$ severe group, and comparisons between any two groups had statistically significant differences ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that miR-146a and miR-125a levels were negatively correlated with IL-1 β , IL-2 and TNF- α levels ($P < 0.05$), while TLR4 level was positively correlated with IL-1 β , IL-2 and TNF- α levels ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that miR-146a and miR-125a levels were negatively correlated with disease severity ($P < 0.05$), while TLR4 level was positively correlated with disease severity ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum miR-146a and miR-125a levels are down-regulated, while TLR4 level is up-regulated in adult patients with epilepsy, and the above three indexes are correlated with IL-1 β , IL-2 and TNF- α levels, so they can be applied to evaluate disease severity in epilepsy patients.

Key words: adult epilepsy; microRNA-146a; microRNA-125a; Toll-like receptor 4; disease severity; inflammatory factor; correlation

癫痫为神经系统常见疾病,临床发病具有高度重复性,且持续时间较为短暂。由于脑部神经元异常过度放电所引起的中枢神经系统功能失常,随疾病进展可能增加神经损伤和死亡风险^[1-2]。癫痫的临床机制非常复杂,中枢神经系统兴奋与抑制的不平衡导致癫痫发作,其主要与离子通道神经递质及神经胶质细胞的改变有关。除此之外,炎症机制在癫痫的发生、发展中发挥重要作用,癫痫可诱导发作相关脑区炎症介质表达,此过程与癫痫活动产生及传播关系密切。由于临床当前尚无可靠的血清学指标用于癫痫的病情评估,故选取合适的生物标志物评估疾病严重程度有利于临床更好地开展治疗。研究显示,微小核糖核酸(miRNA)参与基因表达调控,并在细胞增殖、分化和凋亡中发挥重要作用,部分miRNA可能参与中枢神经细胞疾病的发生和发展^[3-4]。既往研究显示,miR-146a异常表达与星形胶质细胞发育异常相关,与中枢神经系统病变关系密切^[5],但其在成人癫痫患者中的表达机制尚不清楚。miR-125a在癫痫患儿中有较低表达,可以用于儿童癫痫的诊断工作^[6],故认为其在成人癫痫中或许存在类似的表达机制。Toll样受体4(TLR4)由正、负调节因子共同控制,可以识别各种外源性及内源性分子信号跨膜受体,构成机体免疫应答,产生干扰素和炎症因子。越来越多的证据表明,TLR4的活化可能诱发癫痫发作^[7],故认为TLR4可能参与成人癫痫的发生和发展。因此,本次研究探讨了成人癫痫患者血清miR-146a、miR-125a、TLR4水平及其与疾病严重程度的关系,旨在为成人癫痫的诊治工作提供一定参考和依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年8月至2023年8月新疆维吾尔自治区人民医院收治的69例癫痫患者作为癫痫组,另选取同期在本院体检的69例无重大疾病的健康者作为对照组。癫痫组中男37例、女32例,年龄42~60岁、平均(51.19±4.46)岁;对照组中男39例、女30例,年龄44~61岁、平均(52.34±4.38)岁。两组患者性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合癫痫相关临床诊断标准^[8];(2)经家族史、体格检查、现病史、脑电图、颅脑MRI或CT等确诊癫痫;(3)年龄 >18 岁。排除标准:(1)合并精神分裂症、双相障碍等;(2)合并神经及其他系统疾病;(3)3个月内有抗焦虑、抑郁情绪及影响认知功能用药史。本研究符合赫尔辛基宣言相关准则与要求,且经新疆维吾尔自治区人民医院医学伦理委员会审批通过(KY2019051562)。所有研究对象均知晓本研究,并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 反转录试剂盒(日本Takara公司);实时荧光定量聚合酶链反应(PCR)仪(美国ABI科技有限公司生产,型号:ABI5800)。

1.3 方法

1.3.1 血清miR-146a、miR-125a水平检测 采集所有研究对象空腹静脉血5mL,离心(3000r/min,15min)后收集血清,采用Trizol法提取总RNA,并反转录为cDNA。采用实时荧光定量PCR仪对cDNA进行扩增。miR-146a正向引物序列:5'-TGAGAACT-GAATTCCATGGGT-3',反向引物序列:5'-TATG-GCACTGGTAGAATTCACT-3';miR-125a正向引物序列:5'-CCGCTCGAGGGTAGGAGGTT-3',反向引物序列:5'-CCTCTAGACCTCTGGGCCTC-3'。反

应条件:95 °C,15 s,60 °C,30 s,35 个循环。以 U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-146a、miR-125a 的相对表达量。

1.3.2 炎症因子水平检测 采集患者空腹静脉血 4 mL,离心并分离血清(2 000 r/min,15 min)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TLR4 及白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.3.3 癫痫严重程度评估^[9] 癫痫组患者于癫痫发作 12 h 后进行脑电图检测(描记 24 h)。根据脑电图检测结果对入组癫痫患者进行疾病严重程度分组:枕区 α 或 β 的节律出现不规则变化则为轻度组;枕区 α 或 β 的节律出现左右不对称变化,或出现局灶性 δ 波为中度组;有广泛弥漫性慢波或周期样放电变化为重度组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分比表示,两组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两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。采用 Pearson 相关分析癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平与炎症因子水平的关系,采用 Spearman 相关分析癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平与疾病严重程度的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 癫痫组与对照组血清 miR-146a、miR-125a 及 TLR4 水平比较 癫痫组血清 miR-146a、miR-125a 水平低于对照组,TLR4 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 癫痫组与对照组血清 miR-146a、miR-125a 及 TLR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-146a	miR-125a	TLR4(ng/mL)
癫痫组	69	0.75±0.29	0.69±0.23	2.65±0.83
对照组	69	1.06±0.33	1.12±0.38	1.64±0.51
<i>t</i>		-5.861	-8.041	8.612
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 癫痫组与对照组血清 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平比较 癫痫组血清 IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 水平均高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 癫痫组与对照组血清 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	n	IL-1 β	IL-2	TNF- α
癫痫组	69	3.27±1.02	8.55±2.06	4.24±1.05
对照组	69	1.04±0.33	2.15±0.73	1.07±0.31
<i>t</i>		17.278	24.328	24.052
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同严重程度癫痫患者 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平比较 脑电图检测结果显示,轻度组、中度

组、重度组分别有 23、25、21 例。3 组患者 miR-146a、miR-125a 及 TLR4 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且血清 miR-146a、miR-125a 水平为轻度组>中度组>重度组,TLR4 水平为轻度组<中度组<重度组,任意两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-146a	miR-125a	TLR4(ng/mL)
轻度组	23	1.01±0.30	0.91±0.25	2.21±0.68
中度组	25	0.71±0.24 ^a	0.62±0.20 ^a	2.66±0.95 ^a
重度组	21	0.52±0.19 ^{ab}	0.53±0.17 ^{ab}	3.09±1.04 ^{ab}
<i>F</i>		21.858	20.088	5.256
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.4 不同严重程度癫痫患者血清 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平比较 轻度组、中度组及重度组血清 IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且血清 IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 水平均为轻度组<中度组<重度组,任意两组间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同严重程度癫痫患者血清 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	n	IL-1 β	IL-2	TNF- α
轻度组	23	1.65±0.34	6.63±2.04	2.29±0.54
中度组	25	3.89±1.29 ^a	8.96±2.37 ^a	4.77±1.18 ^a
重度组	21	4.32±1.13 ^{ab}	10.15±2.75 ^{ab}	5.76±1.96 ^{ab}
<i>F</i>		45.179	12.475	40.448
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.5 癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平与 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a 水平与 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 均呈负相关($P < 0.05$),而 TLR4 水平与 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平呈正相关($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平与 IL-1 β 、IL-2、TNF- α 水平的相关性分析

指标	IL-1 β		IL-2		TNF- α	
	r	P	r	P	r	P
miR-146a	-0.317	<0.001	-0.405	<0.001	-0.414	<0.001
miR-125a	-0.389	<0.001	-0.372	<0.001	-0.393	<0.001
TLR4	0.347	<0.001	0.419	<0.001	0.424	<0.001

2.6 癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 水平与疾病严重程度的相关性分析 Spearman 相关分析

结果显示,miR-146a 和 miR-125a 水平与疾病严重程度呈负相关($r=-0.354,-0.417, P<0.05$),TLR4 水平与疾病严重程度呈正相关($r=0.436, P<0.05$)。

3 讨 论

癫痫是慢性反复发作短暂脑功能失调综合征,主要是由于神经系统中神经元异常兴奋并放电所致。炎症介质在癫痫中发挥了重要作用,血清 miR 炎症通路存在调控作用,临床检测具有可重复性强、周期较短等优点,有利于系统研究癫痫发作过程中涉及的相关基因表达变化,进而帮助癫痫的病情评估工作^[10]。

有研究显示,癫痫发病与过程与炎症因子及神经系统炎症存在密切联系,且与脑损伤存在一定关系^[11-13]。miR-146a、miR-125a 均可参与神经系统功能调控,TLR4 则参与人体炎症级联反应。郑希院等^[14]在研究中报道,miR-146a 在癫痫患者中呈高表达,且其水平与发作频繁、发作类型、发作程度相关,但该研究中并未详细分析 miR-146a 表达的具体机制及与炎症因子的关系。ABDEL RAOUF 等^[15]的研究发现,miR-125a 参与癫痫的发生机制,可以作为儿童癫痫的诊断生物标志物,但可能受到样本量的影响,该研究还发现 miR-125a 与炎症因子之间无明显相关性。为进一步探讨癫痫发病的具体机制及其与神经功能及炎症因子的确切联系,以便更好开展诊治工作,本研究发现,癫痫组血清 miR-146a、miR-125a 水平低于对照组,TLR4 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。故推测 miR-146a、miR-125a 水平降低、TLR4 水平升高可能参与癫痫发作的调控机制。分析其原因,癫痫发作时,会损伤患者脑组织中的星形胶质细胞,并激活相关信号通路,促进相关炎症反应发生,进而导致脑部生理环境及局部微环境发生变化。miR-146a 参与机体炎症反应,并通过作用于基质细胞衍生因子受体 4(CXCR4)后,使 CXCR4 表达水平升高,而 CXCR4 作是炎症抑制分子,可以抑制机体炎症反应水平,故认为 miR-146a 通过下调 CXCR4 表达加剧机体炎症反应,这或许是癫痫发生、进展的其中机制之一。除此之外,感染会促进 miR-146a 产生,并活化 NF-κB 信号通路,释放患者体内促炎性细胞因子分泌,故考虑 miR-146a 与 NF-κB 之间存在正反馈调节,这或许为癫痫患者疾病发生进展的另一机制^[16]。miR-125a 可在多种疾病中发挥重要作用,如癌症、心血管疾病和自身免疫性疾病等,并通过调节凋亡相关基因对细胞增殖和凋亡产生重要影响^[17-18]。LIU 等^[19]的研究发现,miR-125a-5p 表达水平在癫痫大鼠海马中有显著下调,过表达 miR-125a-5p 可抑制其靶基因钙调素依赖性蛋白激酶 IV(CAMK4)的激活。进而减少大鼠海马体癫痫发作次数与炎症水平。因 miR-125a-5p 由 miR-125a 前体的 5'端臂加工而成,故而考虑 miR-125a 的表达或可参与机体内神经细胞的凋亡及炎症反应过程。TLR4 作

为一种跨膜蛋白参与固有免疫和适应性免疫。既往研究显示,脂多糖可刺激缺氧、缺糖状态下的小胶质细胞产生微泡,使小胶质细胞和星形胶质的形态和代谢发生改变,加重大鼠脑血管内皮细胞连接处的损伤,进而诱导 TLR4 水平升高,产生炎症级联反应^[20]。本次研究中癫痫患者血清 TLR4 水平明显高于对照组,其原因可能是由于结合相应受体后,通过对 NF-κB 的信号通路进行刺激并诱导炎症因子的释放,进而导致癫痫的发生、进展^[21];在癫痫状态下,患者脑部神经功能处于异常放电状态,可能引起缺氧反应。由于缺氧条件下,会改变脑部微血管的内皮细胞形态,使细胞突起减少,形态失去完整性,细胞之间紧密连接蛋白的表达量下降,进而诱发 TLR4 水平升高,或可能为其中的相关机制^[22]。

本研究发现,癫痫组血清 IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平高于对照组($P<0.05$)。IL-1β 是由单核巨噬细胞分泌,并由半胱天冬酶-1 蛋白水解加工成活性形式,参与多种细胞活动,细胞增殖、分化和凋亡等,通过促进炎症反应、破坏血脑屏障等促进癫痫发生^[23]。IL-2 主要是由 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌,促进淋巴细胞生长、增殖、分化,参与机体免疫应答。通过提高神经元细胞内游离 Ca²⁺ 表达水平,进而控制神经兴奋性,最终诱导癫痫的发生^[24]。TNF-α 是一种多效细胞分子,在炎症反应、细胞凋亡和免疫系统发育中发挥重要作用。对胶质细胞内谷氨酸活性增强有促进作用,从而参与癫痫进展,还可促进机体炎症级联反应,并促进 IL-2 等癫痫相关细胞因子的表达^[25]。本研究结果表明炎症介质在癫痫中发挥了重要作用。

本研究还发现,血清 miR-146a、miR-125a 水平均为轻度组>中度组>重度组,血清 TLR4、IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平均为轻度组<中度组<重度组,且 Pearson 相关分析结果显示,癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a 水平与 IL-1β、IL-2、TNF-α 水平呈负相关($P<0.05$),TLR4 水平与 IL-1β、IL-2、TNF-α 水平呈正相关($P<0.05$),证实了 miR-146a、miR-125a 对炎症通路的确切调控作用,故推测当 miR-146a、miR-125a 呈低表达水平,TLR4 呈高表达水平时,抗炎作用削弱,可能导致癫痫患者神经炎症加重,进而促进疾病进展。Spearman 相关分析结果显示,癫痫患者血清 miR-146a 和 miR-125a 水平与疾病严重程度呈负相关($P<0.05$),TLR4 水平与疾病严重程度呈正相关($P<0.05$)。提示血清 miR-146a、miR-125a、TLR4 监测对于癫痫病情严重程度评估有一定的参考意义,炎症介质在癫痫进展中发挥重要作用,随着癫痫疾病严重程度加重,IL-1β、IL-2 和 TNF-α 水平也明显增加。分析其原因,随癫痫病情进展,谷氨酸兴奋毒性增加,进一步诱导巨噬细胞形成,并促使自由基形成,使血脑屏障进一步受到破坏,增加炎症因子的释放。

综上所述,成人癫痫患者血清 miR-146a、miR-125a 水平降低下调,TLR4 水平升高,三者与 IL-1 β 、IL-2 和 TNF- α 水平相关,可以用于评估癫痫的疾病严重程度。

参考文献

- [1] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults[J]. Lancet, 2019, 393(10172): 689-701.
- [2] TSAI Z R, ZHANG H W, TSENG C H, et al. Late-onset epilepsy and subsequent increased risk of dementia[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(3): 3573-3587.
- [3] SEBESTYÉN E, NAGY Á, MAROSVÁRI D, et al. Distinct miRNA Expression signatures of primary and secondary central nervous system lymphomas[J]. J Mol Diagn, 2022, 24(3): 224-240.
- [4] WANG J, CAO Y, LU X, et al. MicroRNAs and nervous system diseases: network insights and computational challenges[J]. Brief Bioinform, 2020, 21(3): 863-875.
- [5] YANG B, YANG R, XU B, et al. miR-155 and miR-146a collectively regulate meningitic Escherichia coli infection-mediated neuroinflammatory responses[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 114.
- [6] 丁博, 庞启明, 黄婷. 癫痫儿童 miR-15a-5p、miR-125a 表达意义及诊断价值分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2022, 35(1): 6-11.
- [7] 陈玉霞. 左乙拉西坦对小儿癫痫的疗效及 TLR4/NF- κ B IL-6 TNF- α -hs-CRP 水平的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(8): 682-686.
- [8] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 393.
- [9] 恽鸿博, 滕晓鹏, 杨丽荣. 脑梗死继发癫痫患者血清 miR-146a 表达与脑电图严重程度及炎性因子水平的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(10): 1478-1481.
- [10] 孙衍昶, 徐鹏翔, 欧阳一彬, 等. MicroRNA-145 通过 Wnt/ β -catenin 通路调控神经元氧化应激和凋亡在癫痫中的作用及机制研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(12): 727-733.
- [11] KUMAR P, LIM A, HAZIRAH S N, et al. Single-cell transcriptomics and surface epitope detection in human brain epileptic lesions identifies pro-inflammatory signalling[J]. Nat Neurosci, 2022, 25(7): 956-966.
- [12] KAMALI A N, ZIAN Z, BAUTISTA J M, et al. The Potential role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in epilepsy pathogenesis[J]. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2021, 21(10): 1760-1774.
- [13] RYVLIN P, RHEIMS S, HIRSCH L J, et al. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(12): 1038-1047.
- [14] 郑希院, 赵志敏, 薛林霞, 等. 癫痫病人 miR-146a、miR-124、IL-1、Dcx 表达水平及临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(24): 4280-4283.
- [15] ABDEL RAOUF H, KHOLOUSSI N M, EIASSA E, et al. MicroRNAs as immune regulators of inflammation in children with epilepsy[J]. Int J Mol Cell Med, 2020, 9(3): 188-197.
- [16] 黄忠, 曾义, 王曦, 等. miR-21 和 miR-146 a 在癫痫患者中的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(2): 134-138.
- [17] 孙萍, 赵西侠, 张秀珍, 等. miR-125a 对宫颈癌 CaSki 细胞紫杉醇化疗和放疗敏感性的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(21): 2288-2292.
- [18] 吕运成, 明新月, 刘芳, 等. microRNA-125a 靶向 sortilin 抑制巨噬细胞脂质蓄积与主动脉粥样硬化病变机制研究[J]. 中国临床解剖学杂志, 2023, 41(4): 440-446.
- [19] LIU Q, WANG L, YAN G, et al. MiR-125a-5p alleviates dysfunction and inflammation of pentylenetetrazole-induced epilepsy through targeting calmodulin-dependent protein kinase IV (CAMK4) [J]. Curr Neurovasc Res, 2019, 16(4): 365-372.
- [20] 吕燕妮, 付龙生, 李艳明, 等. 脂多糖刺激小胶质细胞产生的微囊泡加重氧糖剥夺条件下大鼠脑血管内皮细胞紧密连接的损伤[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2018, 34(3): 211-217.
- [21] 黄亮, 张思磊, 朱作磊, 等. 微小 RNA-542-3p 和 Toll 样受体 4 在癫痫患者血浆中的表达及临床意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(4): 241-245.
- [22] 陈小妮, 谭会会, 殷艳玲, 等. 原发性癫痫患者血清 BAFF、HMGB1、TLR4 的表达水平及其临床意义[J]. 海南医学, 2023, 34(4): 550-553.
- [23] KHABOUSHAN A S, YAZDANPANAH N, REZAEI N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis[J]. Mol Neurobiol, 2022, 59(3): 1724-1743.
- [24] SHIN H R, CHU K, LEE W J, et al. Neuropsychiatric symptoms and seizure related with serum cytokine in epilepsy patients[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 7138.
- [25] MICHEV A, ORSINI A, SANTI V, et al. An overview of the role of tumor necrosis factor-alpha in epileptogenesis and its therapeutic implications[J]. Acta Biomed, 2022, 92(S4): e2021418.

(收稿日期:2024-03-04 修回日期:2024-05-18)