

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.043

MicroRNA 与癫痫的研究进展 *

孟 尧 唐重阳 韩志斌 宋维强 汪智华 林志国[△]

(哈尔滨医科大学附属第一临床医学院 黑龙江 哈尔滨 150000)

摘要: 癫痫是大脑神经元高度同步化异常放电所导致的短暂的大脑功能障碍的一种慢性疾病。癫痫的发病原因十分复杂,目前主要治疗方式是药物治疗,但仍然有 30%左右的难治性癫痫患者依靠药物治疗未能控制癫痫发作,因此从分子角度研究癫痫的发病机制及治疗是近年来癫痫研究的热点。微小 RNA(miRNA)在癫痫患者及癫痫动物模型海马组织中存在差异性表达,通过抑制 miRNA 的差异表达在一定程度上可以缓解癫痫的症状,这为癫痫的治疗开辟了新的途径和方向。因此随着 miRNA 与癫痫相关性研究深度的不断加深,有望能够为癫痫的诊断及治疗提供一个全新的思路。

关键词: 癫痫; MicroRNA; 差异性表达

中图分类号: R742.1; R741.05 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)06-1193-04

Advance Studies on MicroRNA and Epilepsy*

MENG Yao, TANG Chong-yang, HAN Zhi-bin, SONG Wei-qiang, WANG Zhi-hua, LIN Zhi-guo[△]

(The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000, China)

ABSTRACT: Epilepsy is a chronic disorder of transient brain dysfunction caused by abnormally synchronized discharges of neurons in the brain. The cause of the disease is very complex, although surgical treatment, antiepileptic drugs and other treatment has played a good effect, but there are still about 30% of patients with intractable epilepsy. In recent years, miRNA has been found differentially expressed in epilepsy and epilepsy animal models, and has been found to alleviate the symptoms of epilepsy to some extent by inhibiting the expression of miRNA. MiRNA is expected to open a new way in the treatment of epilepsy, so this article reviewed the research progress of miRNA and epilepsy in recent years.

Key words: Epilepsy; MicroRNA; Differential expression

Chinese Library Classification(CLC): R742.1; R741.05 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)06-1193-04

前言

目前研究认为癫痫是以自发、反复抽搐发作为特点的严重神经系统疾病,其发病机制为大脑神经元高度同步化异常放电^[1]。据 WHO 统计,全球约有近 5000 万癫痫患者,人数仅次于脑血管疾病,在神经系统疾病中排名第二^[2]。在癫痫治疗方面现如今,主要包括抗癫痫药物治疗,外科手术治疗以及神经电刺激技术等,这些治疗方法在控制癫痫发生及发展方面发挥了重要的作用。然而仍有一部分难治性癫痫的患者未找到理想的治疗方法。近年来癫痫发生的分子机制研究逐渐成为热点,一些研究发现 miRNA 通过控制基因的差异性表达在神经元胶质细胞增生,神经突触形态改变,神经细胞损伤,神经系统炎症等方面发挥着重要的作用。这些都与癫痫的发生发展密不可分。本文将重点介绍 miRNA 与癫痫的关系,在癫痫中的差异性表达,并总结了近年来具有代表性的 miRNA,以期从分子层面为癫痫诊治提供新的治疗策略。

1 miRNA 与癫痫的关系

1993 年 Victor Ambros 等^[3]首次报道了一种小的未编码的 RNA,这种 RNA 能够通过与 3' 非翻译区中的补充序列相结合来调节靶基因信使 RNA 的稳定性。并于 2001 年首次被命名为微小 RNA^[4]。miRNA 是生物基因组编码的长度约 22nt 的内源性非编码 RNA,其在细胞凋亡、细胞增殖、细胞分化及细胞代谢等方面发挥着十分重要的作用^[5]。之后随着 miRNA 逐渐被科学家们所认识并研究,许多研究者认为 miRNA 在调控 mRNA 的稳定和翻译以及多种信号通路方面发挥着巨大的作用^[6]。癫痫是一种以反复发作和认知功能改变为特征的复杂的神经系统疾病,可由基因的缺失及各种神经系统如颅脑创伤,颅内感染,脑出血等引起。许多研究证实 miRNA 的生物学机制在细胞层面,信号通路层面等多种生理病理学方面与癫痫的发生存在着紧密联系,并认为 miRNA 有望成为治疗癫痫的潜在方法之一^[7]。miRNA 不但能够参与神经细胞凋亡、炎症发生、神经突触重塑和其它细胞功能^[8],而且在脑外伤癫痫患者血液中也检测到了 miRNA 的差异性表达。之后研究认为 miRNA 还可以作为癫痫的生物标记物^[9]。除此之外,miRNA 还有许多功能有待研究,如在 miRNA-128 敲除癫痫鼠模型中,发现 miRNA-128

* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(81571646)

作者简介:孟尧(1990-),硕士研究生,主要研究方向:神经外科学, E-mail: 979239770@qq.com

△ 通讯作者:林志国(1963-),主任医师,教授,博士生导师,博士,主要从事立体定向功能神经外科的研究, E-mail: linzhiguo@hotmail.com

(收稿日期:2018-03-28 接受日期:2018-04-25)

能够调控近百种基因的表达^[10],miRNA-132、miRNA-134等可通过改变树突棘形态影响神经系统兴奋性^[11]。这些都证实miRNA与癫痫存在着紧密联系,这也为进一步探求解决癫痫难题提供了新的路径^[12]。

2 miRNA在癫痫中的差异性表达

研究发现约有近一半的miRNA在脑内存在差异性表达,并结合基因表达谱分析发现与癫痫发生相关的信号通路多数受miRNA的调节^[13]。除此之外,单基因的研究方面通过运用基因检测技术检测诱导癫痫鼠模型或人类癫痫患者术后切除组织中miRNA的表达改变来说明与癫痫的相关性,以下将从动物模型和人类癫痫患者分别阐述miRNA的差异性表达情况。

2.1 miRNA在动物模型中的表达

目前对于miRNA在癫痫方面的研究多采用动物模型,通过海人酸、戊四唑、匹鲁卡品、电刺激等多种方法诱导鼠癫痫发作,并分析癫痫鼠急性期、潜伏期以及慢性期的miRNA差异性表达情况及脑电行为学改变等。通过对匹鲁卡品诱导的癫痫鼠模型的颗粒细胞层研究,发现miRNA-9a-3p与miRNA-598-5p潜伏期和慢性期均上调;miRNA-142-3p潜伏期上调,慢性期下调,此外还检测了miRNA-300-3p,miRNA-21-5p等27个miRNA在癫痫中的变化^[14]。之后在癫痫鼠模型中发现过表达的miRNA-132能够抑制BDNF/TrkB信号通路导致癫痫样症状的发生^[15]。其他相关研究还发现在癫痫鼠模型在癫痫持续状态诱导前和诱导后加入miRNA-132抑制剂,慢性期自发性癫痫发作症状被抑制,这与Jimenez-Mateos等人^[16]的研究结果相似。

2.2 miRNA在癫痫患者中的表达

在癫痫患者脑皮质和海马组织中也发现了miRNA表达量的改变。对于人类癫痫患者中miRNA价值的评价通常采用死亡患者或癫痫患者外科手术切除的部分脑组织来分析。研究发现人类实验在缺乏实验对照组的情况下仍能在癫痫患者大脑皮质或海马组织中证明miRNA的沉默效应在癫痫发生及潜伏期的延长等方面发挥着十分重要的作用^[17]。除此之外miRNA在癫痫患者体液中也存在着差异性表达,如血液、脑脊液等^[18]。最近对147例癫痫患者的研究发现miR-106a-5p在患者血液中差异表达,并推断认为部分miRNA可以作为癫痫的潜在生物标记物,这对癫痫的诊断有重要价值^[19]。虽然人类实验的准确性优于动物实验,但其在伦理学等方面存在着局限性。并且,人类患者还受种族、地域等方面的影响,会导致实验结果的误差。

3 近年来几种主要miRNA在癫痫中的作用

3.1 miR-134

miR-134是目前在癫痫领域研究最多的微小RNA之一。最早被发现位于海马神经突触附近并参与神经突触形态变化。之后发现其在神经元的微结构及神经细胞兴奋方面发挥着一定作用。最新研究表明,在用低浓度Mg²⁺培养基培养的啮齿动物癫痫模型和癫痫患者的海马神经细胞中miRNA-134表达上调,在使用慢病毒抑制miRNA-134后发现可以有效的减少癫痫样异常电活动^[20]。此外,通过在海人酸和戊四唑诱导的癫痫大鼠模型中研究发现miR-134同样表达上调并且在颞叶癫痫患者手术切除的大脑皮质中miR-134也存在过表达的

现象。在大鼠癫痫持续状态后向侧脑中注射miRNA-134抑制剂,通过脑电及行为学测试发现大鼠的癫痫发作明显缓解,证明在癫痫持续状态后抑制miRNA-134抗癫痫效果明显。但是同时还发现海马直接刺激诱导的大鼠模型在诱导前加入抑制剂,癫痫的抑制效果并不明显^[21]。Reschke的研究并没有对癫痫不同发作时期分别验证,因此还存在着一定不足与局限。体内外的实验都证明了miRNA-134在癫痫发生发展中起到重要的作用,这也为今后通过抑制miRNA-134实现抗癫痫治疗方面提供了十分有价值的理论依据。

3.2 miRNA-146a

miR-146a是癫痫及与星形胶质细胞炎症方面研究最多的一种miRNA。已有文献指出,miR-146a在癫痫发生中处于高表达水平,尤其是在动物模型的潜伏期和慢性期^[22]。研究发现,腹膜内注射匹鲁卡品的鼠模型中注射miRNA-146a促进剂能够有效的延长潜伏期并缓解癫痫症状。这一研究结果证明了miRNA-146a表达的上调具有抑制癫痫发作的作用,并且认为此效果最有可能得益于脑组织中miRNA-146a对于炎症反应的抑制^[23]。另外在颞叶癫痫电刺激大鼠模型中发现miR-146a能够通过降低补体因子H(CFH),增加癫痫发生的易感性,降低癫痫导致的miR-146a的差异表达可以减少癫痫发作^[24]。但其他研究显示海人酸诱导的大鼠癫痫模型的鼻腔和侧脑室注入miR-146a,能够延迟慢性癫痫的发生时间,减少慢性癫痫的发生率^[25]。这与先前的研究结果相反,原因可能与动物模型及给药方式、计量、时间或者潜在的脱靶效应有关。无论如何,这些实验的结果都证明了miR-146a在癫痫的发生发展中存在着十分重要的作用。

3.3 miR-324-5p

既往研究认为,miR-324-5p主要参与细胞增殖和干细胞分化,并能通过作用于相关转录因子在神经细胞兴奋性方面发挥重要作用^[26]。之前研究发现,在匹鲁卡品诱导的鼠癫痫模型的急性期、潜伏期和慢性期,海马中的miR-324-5p均出现表达下调。然而另一些研究结果发现,在癫痫鼠模型海马齿状回中,miRNA-324-5p的表达呈现上调^[27]。因此,这说明在未来的研究中需要对miRNA-324-5p进行特定时间的分析。最近,有研究认为miR-324-5p能够通过调控电压门控通道Kv4.2蛋白表达,来影响神经细胞兴奋性电活动。他在海人酸诱导的癫痫模型中,加入miR-324-5p抑制剂后发现,阻止了Kv4.2通道蛋白含量的下降,并且减轻了癫痫发作^[28]。该研究还使用Kv4.2蛋白敲除鼠模型进行验证,研究结果也证实miR-324-5p能够通过电压门控通道Kv4.2影响着癫痫发作,这也是第一个在体内实验中microRNA-mRNA对共同表达调控癫痫发生的证明。miR-324-5p其它靶基因作用及在癫痫调控方面的细胞学特性等的进一步探索,能够促使其在癫痫治疗方面提供新的路径。

3.4 miR-155

miR-155是一种多功能微小RNA,既往研究显示,其在造血功能、细胞周期的调节、以及相关信号通路和炎症因子趋化等方面都起到一定的调节作用^[29]。早期发现在海人酸诱导的癫痫模型中,miR-155在癫痫急性期表达上调,但在潜伏期及慢性期并未发现表达改变^[30]。除此之外还发现在难治性癫痫患者海马组织中,miR-155表达也有上调^[31]。最新研究结果表明在匹

鲁卡品诱导的癫痫模型中 miR-155 上调,并且验证了该模型中 miR-155 靶向调节神经营养因子(BDNF)。应用 miR-155 抑制剂之后,BDNF 蛋白的表达量增多,并通过脑电图及行为学分析发现大鼠的癫痫症状得到了缓解^[2]。此研究虽然客观的评估了癫痫后脑源性相关因子的效果,但对于 miRNA-155 抑制剂是否同时存在抗炎作用且这一作用对癫痫症状存在着干预还需进一步研究。目前并没有研究直接证明 miR-155 能够通过调控炎症因子作用于癫痫的发生发展,这也是 miR-155 这个多功能 miRNA 未来需要进一步的研究方向。

3.5 miR-124

miR-124 最初被认为是调节神经细胞分化和神经系统生长发育的关键因子。后研究表明,miRNA-124 还参与炎症诱导的癫痫。在炎症刺激下,miRNA-124 在神经胶质细胞和巨噬细胞中表达上调,并可使巨噬细胞从 M1 型转变为能够产生白细胞介素-10(IL-10)的 M2 型,并发现与癫痫发生相关^[3]。之后研究发现,在癫痫患者以及癫痫鼠模型中 miR-124 的表达被抑制,并认为 miR-124-1 基因可能参与了 miR-124 的抑制^[4]。此外,最新研究发现在匹鲁卡品诱导的癫痫鼠中,miR-124 可以通过抑制 cAMP 效应元件结合蛋白(cAMP-Response Element Binding Protein, CREB)活性来缓解癫痫的症状并延长癫痫潜伏期发生时间,并且加入 miR-124 抑制剂之后,癫痫鼠模型的潜伏期癫痫发生时间缩短^[5]。这些结果揭示了之前 miR-124 在神经元细胞兴奋性尚未明朗的一面,并对癫痫发病机制分子层面的研究提供了新的理念。

3.6 miR-187

炎症反应是导致癫痫发生的原因之一。而许多 microRNA 与炎症因子间的微妙的关系影响着癫痫的发生及严重程度。通过运用 rt-PCR 和 Western-blot 技术发现在匹鲁卡品诱导的颞叶癫痫鼠模型及慢性癫痫患者海马组织中 miR-187 表达均显著下调。并且发现癫痫模型及癫痫患者海马组织中 miR-187 同炎症因子 IL-10 存在表达相反的现象即当 miR-187 显著下调的同时 IL-10 的表达显著上调^[6]。但其研究具有一定局限性,并未对导致二者如此关系的机制进一步的研究。在此之前有研究认为,IL-10 在缺血缺氧及发热所致抽搐动物模型中存在一定抗痉挛和抽搐的作用并能够为神经元提供一定的营养支持作用^[7]。尽管在 Alsharafi 等人多研究中还没有得到证实,但通过在动物模型急性期和潜伏期抑制 miRNA-187 使 IL-10 表达上调也许能够为神经细胞提供一定保护作用,这也使得 miRNA-187 在治疗由于炎症等有害诱因所致癫痫方面存在着重要的价值。

4 miRNA 在治疗应用方面的局限性

尽管 miRNA 和与之相关的信号通路在癫痫中的作用逐渐被科学家们重视及研究,但对于具体治疗效果的评估还需很长路要走^[8]。早在十余年前,就有研究发现 miRNA 能够调控上百种的 mRNA^[9],但这上百种的 mRNA 具体到哪一个才是被 miRNA 所影响并参与癫痫发生发展中去的仍未有效解决。从治疗方面,miRNA 可同时调控多种蛋白质的表达,然而这既有利亦有弊:一方面,miRNA 能够调控同癫痫相关的细胞内蛋白质的表达进而影响细胞进程;另一方面,与疾病无关的靶 mRNA

可能也同时受到影响产生不可预知的副作用^[10]。还有,对于 miRNA 抑制剂的应用,存在着是否抑制剂能够作用除 miRNA 外的其它靶点的问题。另外,已有研究发现 miRNA 在癫痫组织中不同细胞类型表达量存在差异^[11]。综上所述,miRNA 在成为人类癫痫有效治疗方法的过程中仍需要解决以下几个问题:(1)精确下游靶 mRNA;(2)如何避免 miRNA 治疗所带来的副作用;(3)细胞类型不同所带来的 miRNA 表达差异;(4)抑制剂与促进剂作用的具体靶点(5)抑制剂通过血脑屏障率低^[12];(6)抑制剂与抗癫痫药物药理学相互影响的问题;(7)miRNA 脱靶问题。

5 小结与展望

癫痫是一种十分复杂的神经系统疾病,其发生和发展的分子生物学机制仍不明确。随着 miRNA 进一步深入研究,miRNA 靶点的精确,抑制剂作用的相关机制的解决,能使得 miRNA 在癫痫相关的神经细胞凋亡、神经细胞形态学、炎症等各方面作用机制更明确,在抑制癫痫病理改变及配合其它技术治疗癫痫等方面将发挥重要作用。相信在不久的将来,miRNA 这个微小的 RNA 能够在癫痫甚至其它疾病领域发挥着巨大的作用。

参考文献(References)

- [1] Hui YY, Ahmad N, Makmor-Bakry M. Pathogenesis of epilepsy: challenges in animal models [J]. Iran J Basic Med Sci, 2013, 16(11): 1119-1132
- [2] Mooney C, Becker BA, Raoof R, et al. EpimiRBase: a comprehensive database of microRNA-epilepsy associations [J]. Bioinformatics, 2016, 32(9): 1436-1438
- [3] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 1993, 75(5): 843-854
- [4] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. Science, 2001, 294(5543): 853-858
- [5] Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing [J]. Nat Rev Genet, 2015, 16(7): 421-433
- [6] Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3): 203-222
- [7] Liu X, Liao Y, Wang X, et al. MicroRNA expression profiles in chronic epilepsy rats and neuroprotection from seizures by targeting miR-344a[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 2037-2044
- [8] Jimenez-Mateos EM, Bray I, Sanz-Rodriguez A, et al. miRNA Expression Profile after Status Epilepticus and Hippocampal Neuroprotection by Targeting miR-132 [J]. Am J Pathol, 2011, 179(5): 2519-2532
- [9] Gorter JA, Iyer A, White I, et al. Hippocampal subregion-specific microRNA expression during epileptogenesis in experimental temporal lobe epilepsy[J]. Neurobiol Dis, 2014, 62(13): 508-520
- [10] Chan LT, Plotkin JL, Venø MT, et al. MicroRNA-128 governs neuronal excitability and motor behavior in mice [J]. Science, 2013, 342(6163): 1254-1258
- [11] Eebauer D, Neilson JR, Foster KA, et al. Regulation of synaptic

- structure and function by FMRP-associated microRNAs miR-125b and miR-132[J]. *Neuron*, 2010, 65(3):373-384
- [12] Siegel G, Saba R, Schrat G, et al. microRNAs in neurons: manifold regulatory roles at the synapse[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2011, 21(4): 491-497
- [13] Paasquinellia E. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship [J]. *Nat Rev Genet*, 2012, 13 (4): 271-282
- [14] Roncon P, Soukupov M, Binaschi A, et al. MicroRNA profiles in hippocampal granule cells and plasma of rats with pilocarpine-induced epilepsy comparison with human epileptic samples [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 14143
- [15] Lei X, Yanping R, Hao C, et al. MicroRNA-132 aggravates epileptiform discharges via suppression of BDNF/TrkB signaling in cultured hippocampal neurons[J]. *Brain Res*, 2015, 1622: 484-495
- [16] Yuan J, Huang H, Zhou X, et al. MicroRNA-132 Interact with p250GAP/Cdc42 Pathway in the Hippocampal Neuronal Culture Model of Acquired Epilepsy and Associated with Epileptogenesis Process[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016(7): 1-14
- [17] Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of microRNA-mediated gene silencing[J]. *Nat Rev Genet*, 2015, 16(7): 421-433
- [18] Raoof R, Jimenezmateos E M, Bauer S, et al. Cerebrospinal fluid microRNAs are potential biomarkers of temporal lobe epilepsy and status epilepticus[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3328
- [19] Wang J, Yu JT, Tan L, et al. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9522
- [20] Wang XM, Jia RH, Wei D, et al. MiR-134 blockade prevents status epilepticus like-activity and is neuroprotective in cultured hippocampal neurons[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 572: 20-25
- [21] Reschke CR, Silva LF, Norwood BA, et al. Potent Anti-seizure Effects of Locked Nucleic Acid Antagomirs Targeting miR-134 in Multiple Mouse and Rat Models of Epilepsy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 6(C): 45-56
- [22] Aronica E. Expression pattern of miR-146a, an inflammation-associated microRNA, in experimental and human temporal lobe epilepsy[J]. *Eur J Neurosci* 31(6): 1100-1107
- [23] Wang X, Yin F, Kong H, et al. Intracerebroventricular injection of miR-146a relieves seizures in an immature rat model of lithium-pilocarpine induced status epilepticus [J]. *Epilepsy Res*, 139: 14-19
- [24] He F, Liu B, Meng Q, et al. Modulation of miR-146a/ complement factor H mediated inflammatory responses in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. *Biosci Rep*, 2016, 36(6). pii: e00433
- [25] Iori V, Aronica E, Vezzani A, et al. Epigenetic control of epileptogenesis by miR-146a [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (28): 45040-45041
- [26] Ferretti E, De Smaele E, Miele E, et al. Concerted microRNA control of Hedgehog signalling in cerebellar neuronal progenitor and tumour cells[J]. *EMBO J*, 2008, 27(19): 2616-2627
- [27] Kretschmann A, Danis B, Andonovic L, et al. Different microRNA profiles in chronic epilepsy versus acute seizure mouse models [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(2): 466-479
- [28] Gross C, Yao X, Engel T, et al. MicroRNA-Mediated Downregulation of the Potassium Channel Kv4.2 Contributes to Seizure Onset[J]. *Cell Rep*, 2016, 17(1): 37-45
- [29] Su W, Alois MS, Garden GA, et al. MicroRNAs mediating CNS inflammation: Small regulators[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 52: 1-8
- [30] Ashhab MU, Omran A, Kong H, et al. Expressions of Tumor Necrosis Factor Alpha and MicroRNA-155 in Immature Rat Model of Status Epilepticus and Children with Mesial Temporal Lobe Epilepsy [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(3): 950-958
- [31] Lee JY, Park AK, Lee ES, et al. miRNA expression analysis in cortical dysplasia: regulation of mTOR and LIS1 pathway [J]. *Epilepsy Res*, 2014, 108(3): 433-441
- [32] Cai Z, Li S, Li S, et al. Antagonist Targeting microRNA-155 Protects against Lithium-Pilocarpine-Induced Status Epilepticus in C57BL/6 Mice by Activating Brain-Derived Neurotrophic Factor [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7(39): 129
- [33] Veremeyko T, Siddiqui S, Sotnikov I, et al. IL-4/IL-13-dependent and Independent Expression of miR-124 and Its Contribution to M2 Phenotype of Monocytic Cells in Normal Conditions and during Allergic Inflammation[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81774
- [34] Brennan GP, Dey D, Chen Y, et al. Dual and Opposing Roles of MicroRNA-124 in Epilepsy Are Mediated through Inflammatory and NRSF-Dependent Gene Networks[J]. *Cell Rep*, 2016, 14(10): 2402-2412
- [35] Wang W, Wang X, Chen L, et al. The microRNA miR-124 suppresses seizure activity and regulates CREB1 activity [J]. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 2016, 18: e4
- [36] Alsharaf W, Xiao B. Dynamic Expression of MicroRNAs (183, 135a, 125b, 128, 30c and 27a) in the Rat Pilocarpine Model and Temporal Lobe Epilepsy Patients [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2015, 14 (8): e4
- [37] Ishizaki Y, Kira R, Fukuda M, et al. HaraInterleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: Genetic association and experimental animal studies[J]. *Epilepsia* 50(4): 761-767
- [38] Janssen HL, Reesink HW, Lawitz EJ, et al. Treatment of HCV infection by targeting microRNA [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(18): 1685-1694
- [39] Lim LP, Lau NC, Garrett-Engle P, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs [J]. *Nature*, 2005, 433(7027): 769-773
- [40] Ma Y. The Challenge of microRNA as a biomarker of Epilepsy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017
- [41] Haché M, Swoboda KJ, Sethna N, et al. Intrathecal Injections in Children With Spinal Muscular Atrophy: Nusinersen Clinical Trial Experience[J]. *J Child Neurol*, 2016, 31(7): 899