

文章编号:1003-2754(2024)12-1098-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2024.0209

高海拔地区癫痫生物标志物的研究进展

杨国敏综述, 樊青俐审校

摘要: 高海拔地区的慢性低压缺氧环境与癫痫的发生密切相关,其发生与神经元死亡、炎症反应和基因表达等因素有关。为快速诊断高海拔地区癫痫,癫痫生物标志物相关研究越来越受到重视。本文对高海拔地区癫痫生物标志物的相关研究进行综述,为高海拔地区癫痫的早期诊断提供新思路并为探索潜在的干预措施提供机会。

关键词: 癫痫; 高海拔; 生物标志物; 炎症反应; 基因表达

中图分类号: R742.1

文献标识码: A

Research advances in biomarkers for epilepsy in high-altitude areas YANG Guomin, FAN Qingli. (Graduate School of Qinghai University, Xining 810000, China)

Abstract: The chronic low-pressure hypoxic environment in high-altitude areas is closely associated with the development of epilepsy, which is associated with various factors such as neuronal death, inflammatory response, and gene expression. In order to quickly diagnose epilepsy in high-altitude areas, the research on epilepsy-related biomarkers has attracted more and more attention. This article reviews the research on biomarkers for epilepsy in high-altitude areas, in order to provide new ideas for the early diagnosis of epilepsy in high-altitude areas and opportunities for exploring potential intervention measures.

Key words: Epilepsy; High altitude; Biomarkers; Inflammatory response; Gene expression

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征,临床多表现为抽搐、意识丧失、口吐白沫等。作为神经系统常见疾病之一,流行病学数据显示,全球癫痫患者已超过7 000万,在中国,癫痫的患病人数已超过千万^[1]。多年来,癫痫已被证明占全球致残率和全球死亡率的比例越来越高^[2]。高海拔地区慢性低压缺氧环境通过诱导氧化应激和神经炎症、增加神经元兴奋性、降低癫痫发作阈值,从而提高癫痫发作的易感性^[3]。有研究发现短期暴露于高海拔地区出现癫痫发作的风险增加,新发癫痫发作的风险随海拔高度增加而增加^[4]。高海拔地区癫痫早期发作的隐匿性及脑电图不能及时进行,可导致癫痫患者诊断延迟,从而导致治疗延迟和可预防的发病率和死亡率增高^[5]。因此,迫切需要有效的生物标志物对高海拔地区癫痫作出正确诊断,预测癫痫的发生发展及预后,为癫痫靶向治疗提供新方向。本文对高海拔地区癫痫与神经元死亡、炎症反应和基因表达相关生物标志物的研究进行综述。

1 高海拔地区癫痫与神经元死亡相关的生物标志物

高海拔地区慢性缺氧环境下癫痫发作将诱导氧化应激、激活小胶质细胞并破坏星形胶质细胞,导致神经元死亡以及增加血脑屏障通透性^[3]。从而使血清及脑脊液中神经元特异性烯醇化酶(NSE)和S100钙结合蛋白B(S100B)水平增加。从儿科患者发热性癫痫发作、围产期缺血引起的癫痫发作以及卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)后发生的癫痫发作的机制中,发现缺氧以及氧化应激是癫痫发作的根本原

因,期间可能会发现新的潜在癫痫生物标志物,缺氧和氧化应激两种途径通过激活COX-2导致神经元损伤和癫痫发生^[6]。因此NSE和S100B可作为高海拔地区癫痫的生物标志物。

1.1 神经元特异性烯醇化酶 在癫痫和脑损伤的研究中,神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是潜在的生物标志物,用于评估急性神经系统疾病后的脑损伤。NSE水平在癫痫发作后增高与神经元死亡有关,且与癫痫发作的时间、频率以及发作后的认知功能损害程度相关^[7]。在神经系统疾病中, NSE发挥神经炎症反应与神经保护的双重作用,广泛存在于神经内分泌系统和神经组织中,并在神经元的轴突和树突中分布广泛。当神经系统遭受创伤、缺血缺氧时,神经元会发生死亡和崩解,血-脑脊液屏障显著受损,导致NSE大量释放到血液中^[8]。血清和脑脊液中的NSE水平在癫痫发作后24~48 h内达到高峰,其升高与癫痫的持续时间成正比^[9]。Hanin等^[7]研究发现NSE水平与脑电图评分呈正相关,即脑电图评分越高NSE水平越高,且癫痫患者中NSE水平超过17 ng/ml的患者占71%,证明NSE水平的增高与癫痫发作有关。另有研究^[10]发现,癫痫患者与健康对照组相比,癫痫患者的血清NSE水平更高,癫痫患者与耐药性癫痫患者相比,耐药性癫痫患者血清NSE水平更高。这些结

收稿日期:2024-09-25;修订日期:2024-11-21

基金项目:青海省科技计划项目(2022-ZJ-761)

作者单位:(青海大学研究生院,青海 西宁 810016)

通信作者:樊青俐, E-mail:1628018509@qq.com

果与 Hanin 的研究一致,并且支持 NSE 水平升高与癫痫发作有关,NSE 可作为癫痫诊断的生物标志物。

1.2 S100 钙结合蛋白 B S100 钙结合蛋白 B (S100B) 是一种重要的 Ca^{2+} 结合蛋白,主要由星形胶质细胞表达,参与脑内钙调节、蛋白磷酸化、细胞代谢和 RNA 合成等多种调控活动^[11]。星形胶质细胞被认为在急性中枢神经系统损伤、缺血和神经退行性疾病中表现出反应性特征^[12]。S100B 被广泛视为评估中枢神经系统损伤的重要指标,有助于判断神经病变的程度。在正常情况下,血清中的 S100B 蛋白含量较低,但当脑组织受损时,刺激星形胶质细胞增殖,导致血脑屏障通透性增加,并使 S100B 从受损的神经细胞释放到外周循环中,进而引起血清和脑脊液 S100B 水平的升高^[10]。研究表明^[13],颞叶内侧癫痫 (MTLE) 患者的血浆 S100B 水平显著高于健康对照组。该研究还发现,S100B 蛋白浓度与癫痫的严重程度呈正相关,且海马硬化症的 MTLE 患者的血清 S100B 水平高于无海马硬化症的 MTLE 患者。Bronisz 等^[14]研究发现,与健康对照组相比,癫痫研究组血清 S100B 水平更高,S100B 的水平在癫痫发作后的前 10~30 min 内增加,其水平与癫痫发作频率和神经细胞死亡相关。最近的一项荟萃分析^[15]为癫痫患者血清 S100B 水平显著增加提供了支持,表明 S100B 是癫痫有价值的生物标志物和癫痫病理生理学的一个重要因素,并且对癫痫临床诊断和预后评估具有重要意义。

2 高海拔地区癫痫与炎症反应相关的生物标志物

高海拔地区慢性缺氧会导致细胞能量代谢异常,并通过增加 NADPH 氧化酶 (NOX) 的转录和磷酸化,增加线粒体活性氧 (ROS) 的产生和释放,并增加可诱导型一氧化氮合成酶 (iNOX) 的表达,从而增加中枢神经系统的氧化应激水平^[16]。氧化应激和神经炎症表现出互补关系,高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是氧化应激和神经炎症之间的重要载体^[17]。氧化应激可以诱导胶质细胞和神经元释放各种与炎症反应相关的因子,其中包括 HMGB1。只有氧化的 HMGB1 才能与 Toll 样受体 4 (TLR4) 结合,激活下游途径,导致炎症因子如白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的释放并介导神经炎症反应。因此,高海拔地区慢性缺氧可能会通过增加中枢氧化应激和神经炎症水平,促进促炎介质和兴奋性神经递质的释放来增强神经元兴奋毒性和癫痫发作易感性^[18]。

2.1 白细胞介素-1 β 白细胞介素-1 β (IL-1 β) 是由胶质细胞释放的一种重要炎症介质,属于 IL-1 家族。IL-1 β 的主要受体是 IL-1R1,通过药理学或遗传干预阻断 IL-1R1/TLR4 信号通路的激活,可以显著降低急性和慢性癫痫发作的频率^[19]。IL-1 β /IL-1R1 轴通过酪氨酸激酶磷酸化 NMDA 受体的 NR2B 亚基,增强 NMDA 受体介导的钙离子 (Ca^{2+}) 流入神

经元,流入神经元的 Ca^{2+} 还通过激活一氧化氮合成酶诱导 L-精氨酸产生一氧化氮 (NO)。NO 刺激氧化应激和神经损伤从而促进神经炎症并增强神经元兴奋性,导致癫痫发作^[20]。临床研究显示^[21],癫痫发作会导致 IL-1 β 水平升高,癫痫患者的血清和脑脊液中 IL-1 β 浓度明显高于健康对照组,IL-1 β 浓度的增加与癫痫发作的易感性相关。同时,在癫痫发作时,IL-1R1 在星形胶质细胞和神经元中的表达也显著上升。然而,另有研究指出^[22],癫痫发作后患者血液和脑脊液中的 IL-1 β 浓度并未发生显著变化,因此不能被视为癫痫的生物标志物。尽管大多数研究确认 IL-1 β 水平在癫痫发作期间上升,但由于结果不一致,仍需进一步验证。在治疗方面,IL-1 β 及其受体被认为是抗癫痫药物的潜在靶点。给 IL-1R1 敲除的小鼠服用 IL-1 β 不会增加癫痫发作的易感性。IL-1R1 拮抗剂在控制难治性癫痫发作和复发方面发挥治疗作用,尤其对于早期原因不明的癫痫具有潜在疗效^[23]。

2.2 高迁移率族蛋白 B1 高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 是一种位于细胞核中的非组蛋白,由三个结构域组成,包括两个 DNA 结合结构域 (box A 和 box B) 和一个 C 端酸性尾部。box B 作为促炎部位,可以被 TLR 识别。而 box A 是一种抗炎反应部位,可以竞争性地抑制 HMGB1 的促炎活性^[24]。HMGB1 可以以主动或被动的方式从神经元和胶质细胞释放到细胞外。在细胞外,非乙酰化硫醇 HMGB1 被部分氧化形成二硫化物 HMGB1,二硫化物 HMGB1 与 TLR4 结合,引发神经炎症反应^[25]。HMGB1 还可激活神经元中的 IL-1R/TLR 信号通路^[26],并通过快速肉瘤家族激酶催化 NMDA 受体的 NR2B 亚基的磷酸化,在癫痫发作和复发中发挥关键作用。研究表明在活动性癫痫的动物中^[27],HMGB1 可能与脑损伤后癫痫的启动有关,其在血液中的水平可能有助于识别脑损伤后有癫痫发作风险的患者。此外,癫痫发作后大脑中释放二硫化物 HMGB1 可能会导致癫痫反复发作,然而在健康个体或癫痫控制良好的人群的血液中没有检测到二硫化物 HMGB1。Chen 等^[28]的研究表明,癫痫患者血清 HMGB1 水平明显升高,同时癫痫发作会导致肌肉强直痉挛,这会导致血清促炎细胞因子的异常增加。这项研究证明 HMGB1 的检测可能在癫痫的早期诊断、治疗效果评估、预后和关键医疗干预方面发挥重要作用。

3 高海拔地区癫痫与基因表达相关的生物标志物

高海拔地区缺氧环境会增加遗传变异的概率,这是自然选择的基础^[29]。在高海拔地区癫痫中,组蛋白乙酰化和甲基化模式的变化与基因表达的变化有关,特别是控制离子通道调节和突触传递相关基因表达的变化。重要的是,缺氧导致的组蛋白乙酰化或甲基化异常改变会影响核编码线粒体基因表达进而影响线粒体功能,间接影响线粒体生物发生、氧

化能力和ATP生成能力,最后诱导癫痫发作^[30]。非编码RNA包括微小RNA(miRNA)和长链非编码RNA(lncRNA),已成为表观遗传过程中的重要调节剂。miRNA的失调直接影响线粒体基因表达,导致线粒体功能受损,ATP产生减少,氧化应激水平增加。此外,lncRNA已被证明通过与核编码的线粒体基因相互作用来影响线粒体动力学和生物能量^[31,32]。总之,表观遗传学修饰通过各种机制深刻影响线粒体功能,揭示了它们在高海拔地区癫痫发作中的潜在作用,并为恢复线粒体功能和减轻癫痫的过度兴奋性特征的治疗干预提供了潜在的途径。

3.1 微小RNA 微小RNA(miRNA)由小型内源性非编码RNA分子组成,这些分子通常针对一个或多个mRNA,通过诱导mRNA衰变或减少其翻译来控制基因表达。miRNA在调节神经元内特定基因表达方面起着关键作用^[33]。在癫痫中,miRNA已被确定为癫痫发作期间和癫痫发作后蛋白质产生的关键调节剂。这表明miRNA可能会影响神经元的兴奋性和重塑反应^[34]。此外,miRNA也可以作用于靶基因启动子,积极调节mRNA翻译。miRNA通过降低mRNA稳定性和翻译来控制多种蛋白质的表达水平,而癫痫发生是由于相关蛋白质的表达变化导致大脑中各种信号通路的失调引起的^[35]。目前已有300多项关于miRNA和癫痫的研究,在实验模型和人类样本(epimiRBase)中发现了100多种不同的miRNA被改变,其中,有10~20个miRNA显示出持续失调,并且有证据表明对癫痫发作有影响。目前临床研究中确定了miR-27a、miR-502、miR-130b、miR-9、miR-625、miR-660、miR-138、miR-21、miR-30a和miR-1307等的失调与癫痫发作有关^[36]。研究显示miR-27a-3p沉默可通过调节MAP2K4表达,来抑制与癫痫相关的炎症反应和海马神经元凋亡^[37]。而miR-132有助于增强电压依赖性钙通道的癫痫发作,miR-132通过调节该模型中的BDNF/TrkB途径来发挥致癫痫作用^[38]。从癫痫患者的脑组织和血清样本中miRNA表现出失调,提示miRNA可以作为预测癫痫的生物标志物。

3.2 长链非编码RNA 长链非编码RNA(lncRNA)是长度超过200个核苷酸的RNA,其转录物不参与蛋白质编码。lncRNA的变化可以通过RNA测序技术来测量。到目前为止,只有少量的lncRNA被全面研究,但它们的变化(如过度表达、缺乏或突变)与多种人类疾病密切相关^[39]。lncRNA能够引导特定蛋白质到达目标位置,或促进众多分子和蛋白质的相互作用,促进不同信号通路之间信息的收集和整合^[40]。lncRNA MEG3则可以通过PI3K/AKT/mTOR信号通路减少癫痫大鼠海马神经元凋亡^[41]。一项微阵列分析,将Pilocarpine和Kainate模型中的lncRNA表达与对照小鼠进行比较,以研究癫痫的发病机制,在Pilocarpine模型中发现了384个异常的lncRNA,在Kainate模型中发现了279个异常的

lncRNA^[42]。这些失调的lncRNA参与癫痫发作的机制。此外,lncRNA还可能通过多种机制调节癫痫的发生和发展,如调节神经递质、离子通道和突触可塑性。其中,lncRNA BC1和BC200调节突触后膜中的蛋白质合成,被认为在信号传导和突触可塑性中发挥重要作用,缺乏BC1会增加神经元的兴奋性,并促进癫痫的进展^[43]。Srinivas等^[44]研究表明,注射天然反义转录物(antago NAT)可以介导癫痫小鼠模型组中钠通道蛋白SCN1A的上调,与对照组相比海马内神经元的兴奋性显著降低,进而降低小鼠癫痫发作的频率。所以lncRNA可能是治疗癫痫的潜在药物靶点。

4 展望

在本综述中,总结了高海拔地区癫痫潜在的生物标志物。包括与神经元损伤相关的蛋白NSE和S100B、与炎症反应相关的因子IL-1 β 和HMGB1,以及与基因表达相关的分子miRNA和lncRNA。在高海拔缺氧环境下癫痫发作将诱导氧化应激、激活小胶质细胞导致神经元死亡。然而,缺氧和氧化应激的两个过程都可能使细胞能量代谢异常,从而导致神经炎症,促使癫痫发生。在表观遗传修饰调节的miRNA和lncRNA中观察到高海拔地区缺氧环境会增加遗传变异的机会。综上所述癫痫患者血清NSE、S100B、IL-1 β 、HMGB1水平增加,血清样本中miRNA和lncRNA表现出失调。

目前,确诊癫痫主要依赖详细的病史、临床表现和脑电图检查。临床上尚无特异性的生物标志物用于指导高海拔地区癫痫的诊断、治疗以及预后评估,尽管一些生物标志物在癫痫的诊断、治疗效果及预后判断中显示出重要的应用价值,但其在检测时间和特异性等方面仍存在局限,单一标志物难以全面预测癫痫。通过联合检测多种生物标志物,可能有助于癫痫的早期诊断、判断治疗效果及评估复发和预后。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:杨国敏负责查阅文献、起草论文;樊青俐负责拟定写作思路、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.
- [2] Trinka E, Rainer LJ, Granbichler CA, et al. Mortality, and life expectancy in epilepsy and status epilepticus-current trends and future aspects[J]. *Front Epidemiol*, 2023, 3: 1081757.
- [3] Xu Y, Fan Q. Relationship between chronic hypoxia and seizure susceptibility[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1689-1705.
- [4] Srinath R, Ahmad F, Asturkar V, et al. New-onset seizure at high altitude among healthy males[J]. *Seizure*, 2022, 97: 82-87.
- [5] Pellinen J, French J, Knupp KG. Diagnostic delay in epilepsy: the scope of the problem [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(12): 71.
- [6] Kobylarek D, Iwanowski P, Lewandowska Z, et al. Advances in the potential biomarkers of epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2019,

- 10: 685.
- [7] Hanin A, Demeret S, Denis JA, et al. Serum neuron-specific enolase: a new tool for seizure risk monitoring after status epilepticus [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(3): 883-889.
- [8] 侯小燕, 李欢, 高广川. NSE、HMGB1、H2S 联合检测在重症热性惊厥伴癫痫患儿中的诊断价值 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*.
- [9] Giovannini G, Meletti S. Fluid biomarkers of neuro-glial injury in human status epilepticus: a systematic review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12519.
- [10] Hanin A, Denis JA, Frazzini V, et al. Neuron Specific Enolase, S100-beta protein and progranulin as diagnostic biomarkers of status epilepticus [J]. *J Neurol*, 2022, 269(7): 3752-3760.
- [11] Michetti F, Clementi ME, Di Liddo R, et al. The S100B protein: a multifaceted pathogenic factor more than a biomarker [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9605.
- [12] Langeh U, Singh S. Targeting S100B protein as a surrogate biomarker and its role in various neurological disorders [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(2): 265-277.
- [13] Tikhonova MA, Shvaikovskaya AA, Zhanaeva SY, et al. Concordance between the *in vivo* content of neurospecific proteins (BDNF, NSE, VILIP-1, S100B) in the hippocampus and blood in patients with epilepsy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 25(1): 502.
- [14] Bronisz E, Cudna A, Wierzbicka A, et al. Blood-brain barrier-associated proteins are elevated in serum of epilepsy patients [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 368.
- [15] Liang KG, Mu RZ, Liu Y, et al. Increased serum S100B levels in patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis study [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 456.
- [16] Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic strategies to ameliorate neuronal damage in epilepsy by regulating oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(5): 784.
- [17] Paudel YN, Othman I, Shaikh MF. Anti-high mobility group box-1 monoclonal antibody attenuates seizure-induced cognitive decline by suppressing neuroinflammation in an adult zebrafish model [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 613009.
- [18] Chauhan G, Roy K, Kumar G, et al. Distinct influence of COX-1 and COX-2 on neuroinflammatory response and associated cognitive deficits during high altitude hypoxia [J]. *Neuropharmacology*, 2019, 146: 138-148.
- [19] Zhang S, Chen F, Zhai F, et al. Role of HMGB1/TLR4 and IL-1 β /IL-1R1 signaling pathways in epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 904225.
- [20] Kostic D, Carlson R, Henke D, et al. Evaluation of IL-1 β levels in epilepsy and traumatic brain injury in dogs [J]. *BMC Neurosci*, 2019, 20(1): 29.
- [21] Wang W, Ma L, Liu M, et al. Unraveling the links between circulating bioactive factors and epilepsy: a bidirectional Mendelian randomization study [J]. *Medicine*, 2024, 103(22): e38256.
- [22] Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(3): 1724-1743.
- [23] Arcan A, Kızılkılıç EK, Gündüz A, et al. Rasmussen's syndrome treated with anakinra [J]. *J Neurol*, 2024, 271(2): 723-726.
- [24] Paudel YN, Semple BD, Jones NC, et al. High mobility group box 1 (HMGB1) as a novel frontier in epileptogenesis: from pathogenesis to therapeutic approaches [J]. *J Neurochem*, 2019, 151(5): 542-557.
- [25] Li W, Wu J, Zeng Y, et al. Neuroinflammation in epileptogenesis: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1269241.
- [26] Soyütkürk H, Önal C, Kılıç Ü, et al. The effect of the HMGB1/RAGE/TLR4/NF- κ B signalling pathway in patients with idiopathic epilepsy and its relationship with toxoplasmosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(14): e18542.
- [27] Mao D, Zheng Y, Xu F, et al. HMGB1 in nervous system diseases: a common biomarker and potential therapeutic target [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 1029891.
- [28] Chen Y, Chen X, Liang Y. Meta-analysis of HMGB1 levels in the cerebrospinal fluid and serum of patients with epilepsy [J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(7): 2329-2337.
- [29] Pamentier ME, Hall JE, Tanabe Y, et al. Cross-species insights into genomic adaptations to hypoxia [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 743.
- [30] Boison D, Rho JM. Epigenetics and epilepsy prevention: The therapeutic potential of adenosine and metabolic therapies [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107741.
- [31] Catanesi M, D'Angelo M, Tupone MG, et al. MicroRNAs dysregulation and mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 5986.
- [32] Xia W, Zeng C, Zheng Z, et al. Development and validation of a novel mitochondrion and ferroptosis-related long non-coding RNA prognostic signature in hepatocellular carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 844759.
- [33] Diener C, Keller A, Meese E. Emerging concepts of miRNA therapeutics: from cells to clinic [J]. *Trends Genet*, 2022, 38(6): 613-626.
- [34] Li X, Quan P, Si Y, et al. The microRNA-211-5p/P2RX7/ERK/GPX4 axis regulates epilepsy-associated neuronal ferroptosis and oxidative stress [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 13.
- [35] Israni DK, Patel ML, Dodiya RK. Exploring the versatility of miRNA-128: a comprehensive review on its role as a biomarker and therapeutic target in clinical pathways [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 860.
- [36] Kumar P. miRNA dysregulation in traumatic brain injury and epilepsy: a systematic review to identify putative biomarkers for post-traumatic epilepsy [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(3): 749-765.
- [37] Wang Q, Shi X, Li PP, et al. MicroRNA profilings identify plasma biomarkers and targets associated with pediatric epilepsy patients [J]. *Pediatr Res*, 2024, 95(4): 996-1008.
- [38] Nomair AM, Mekky JF, El-Hamshary SA, et al. Circulating miR-146a-5p and miR-132-3p as potential diagnostic biomarkers in epilepsy [J]. *Epilepsy Res*, 2023, 191: 107089.
- [39] Ang CE, Trevino AE, Chang HY. Diverse lncRNA mechanisms in brain development and disease [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2020, 65: 42-46.
- [40] Gao N, Li Y, Li J, et al. Long non-coding RNAs: the regulatory mechanisms, research strategies, and future directions in cancers [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 598817.
- [41] Zhang H, Tao J, Zhang S, et al. LncRNA MEG3 reduces hippocampal neuron apoptosis *via* the PI3K/AKT/mTOR pathway in a rat model of temporal lobe epilepsy [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16: 2519-2528.
- [42] Lee DY, Moon J, Lee ST, et al. Dysregulation of long non-coding RNAs in mouse models of localization-related epilepsy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 462(4): 433-440.
- [43] Bhattacharyya N, Pandey V, Bhattacharyya M, et al. Regulatory role of long non coding RNAs (lncRNAs) in neurological disorders: from novel biomarkers to promising therapeutic strategies [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(5): 533-550.
- [44] Srinivas T, Mathias C, Oliveira-Mateos C, et al. Roles of lncRNAs in brain development and pathogenesis: emerging therapeutic opportunities [J]. *Mol Ther*, 2023, 31(6): 1550-1561.

引证本文: 杨国敏, 樊青俐. 高海拔地区癫痫生物标志物的研究进展 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2024, 41(12): 1098-1101.