

MEF2D 在神经系统疾病中的研究进展

焦腾飞，热娜·阿不都萨拉木综述，韩登峰审校

摘要：神经系统疾病是影响全球人类疾病负担的一个重要原因，但是有关神经系统疾病的发生发展机制的研究尚不完全清楚，但大多数的研究发现与人体基因的变异表达有关。*MEF2D*作为*MEF2*家族基因中的一个重要基因，在生理和病理过程中都发挥着重要作用。相关研究发现*MEF2D*可以参与神经元的存活，并能调节神经元对刺激的反应，可以参与神经系统疾病的致病过程。本综述主要总结了*MEF2D*在常见神经系统疾病中的进展研究。

关键词：*MEF2D*；神经系统疾病；研究进展

中图分类号:R741 文献标识码:A

Research advances in MEF2D in neurological disorders JIAO Tengfei, RENA Abudusalamu, HAN Dengfeng.
(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China)

Abstract: Neurological disorders are an important cause of global human disease burden, but the mechanisms of the development and progression of neurological disorders remain unclear, and most studies have shown that they are associated with the expression of mutations in human genes. *MEF2D*, as an important transcription factor in the *MEF2* family, plays an important role in both physiological and pathological processes. Related studies have found that *MEF2D* can be involved in neuronal survival, regulate neuronal responses to stimuli, and participate in the pathogenic process of neurological disorders. This article reviews the research advances in *MEF2D* in common neurological disorders.

Key words: *MEF2D*; Neurological disorders; Research advances

随着全球人口迅速老龄化，神经系统疾病的患病率也在显著增加，并且这一趋势在未来将会继续发展^[1]。神经系统疾病是由各种因素引起的一系列疾病，例如：脑血管病、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)和癫痫(epilepsy, EP)等严重危害人类健康，这些疾病在病理上损害了患者的大脑或脊髓的结构或功能。目前对于神经系统疾病诊断和治疗相对较困难，因此明确其发病机制是有必要的。肌细胞增强因子2(myocyte enhancer factor 2, *MEF2*)在脊椎动物中有4个不同的基因，即*MEF2A*、*MEF2B*、*MEF2C*和*MEF2D*，其家族基因的表达情况在发育过程中的空间和时间上各不相同^[2]。其中*MEF2D*可以通过影响多种信号通路，发挥着复杂的功能，从而参与了多种神经系统疾病的发生、发展^[3-5]。因此，本研究主要对*MEF2D*在常见的神经系统疾病中的研究进展进行阐述，为其提供一定的理论依据。

1 *MEF2* 的结构

MADS-box 基因是一个著名的基因家族，广泛存在于真核生物基因组中^[6]，编码的转录因子可以调

控动物、真菌、植物和原生生物的多种重要生物功能^[7]。动物基因组通常有两种类型的*MADS-box*基因，主要为*SRF*和*MEF2*基因。研究发现*MEF2*的成员的C端截然不同，但是N端非常相似，都包含一个高度保守的*MADS-box*结构域和一个紧邻的*MEF2*结构域，因此基因的多样性主要表现在C端的反式激活结构域^[8]。*MADS-box*结构域是*MEF2*蛋白的DNA结合区，由55个氨基酸组成，其中一些保留残基与*MADS-box*家族的其他转录因子相同，在识别目标序列方面起着关键作用。其中*MEF2D*与其他*MEF2*蛋白有广泛的同源性，并且是一个单独基因的产物。*MEF2D*通过*MEF2*位点结合并激活转录，并且*MEF2A*、*MEF2B*、*MEF2C*和*MEF2D*可与自身形成同源二聚化结构，也可与其他分子形成异源二聚化结构^[9]。*MEF2*调节蛋白家族的复杂性为微调转录

收稿日期:2024-09-11;修订日期:2025-01-19

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金(2022D01C759)

作者单位:(新疆医科大学第一附属医院神经内科,新疆 乌鲁木齐 830054)

通信作者:韩登峰,E-mail:32193860@qq.com

反应提供了可能性,主要原因为4个*MEF2*基因编码的多个*MEF2*亚型之间组合相互作用^[10]。在人类基因谱,*MEF2A*、*MEF2B*、*MEF2C*和*MEF2D*被证实分别位于15q26、19q12、5q14和1q12-q23上,这对后续对*MEF2D*的研究提供了明确的位点分析。由于*MEF2D*的C端区域的序列的特异,其mRNA的选择性剪接发生在该序列上,而这些序列有助于调节*MEF2*蛋白的活性,并且蛋白的活性还可以受到其他细胞外的信号调节。

2 *MEF2*的功能

*MEF2*家族成员不仅参与控制肌肉,还参与神经细胞分化和神经发育^[11]。在最近的研究表明,*MEF2*参与神经元存活,能够调节神经元对刺激的生长和修剪,且树突重塑是在*MEF2*控制的基因下进行的,并且已经确定了它的一些靶基因。*MEF2*能够控制海马区突触的数量,*MEF2*的激活抑制海马区树突棘的生长,突出了它在记忆和学习中的重要作用^[12]。也有研究表明*MEF2*是一种钙调节的转录因子,*MEF2*在新生成的有丝分裂后神经元中选择性表达,是神经元生存所必需的。钙离子内流导致小脑颗粒神经元的p38丝裂原活化蛋白激酶依赖的磷酸化和*MEF2*的激活,一旦被激活,*MEF2*通过刺激其依赖的基因转录来调节神经元的存活^[13]。

*MEF2D*对细胞凋亡也存在一定影响,在Yang等^[14]的研究中*MEF2D*存在于小胶质细胞中,可负向控制小胶质细胞的炎症反应,防止炎症的细胞毒性,活化的小胶质细胞中*MEF2D*的表达对神经元的存活起着重要作用。*MEF2*在兴奋毒性损伤成熟大脑皮质神经元激活 caspase-3、caspase-7,进而裂解*MEF2A*、*MEF2C*和*MEF2D*亚型,组成型活性*MEF2*(*MEF2C-CA*)的转染可以复苏兴奋性毒性损伤后的*MEF2*转录活性,并防止了神经元细胞凋亡^[15]。*MEF2*的功能在神经元中高度表达,是神经元分化和生存周期中的关键决定因素。

3 *MEF2D*与神经系统疾病

3.1 *MEF2D*与脑血管病

脑血管病是神经系统最为常见的疾病,常见的疾病主要为缺血性脑卒中和出血性脑卒中,其发病率、致残率和死亡率均较高,严重危害人类健康。有研究发现*MEF2D*可参与脑血管疾病的致病机制中,Shi等^[16]在体外将小胶质细胞暴露于缺氧-葡萄糖和复氧状态下以构建脑缺

血再灌注损伤模型,结果发现氧葡萄糖剥夺以时间依赖的方式增加了原代小胶质细胞中*MEF2D*的表达。之后对*MEF2D*进行过表达处理可改善小胶质细胞的活化、神经炎症反应、线粒体功能障碍、脑损伤和认知功能。同样在缺血再灌注损伤的小鼠模型中,*MEF2D*参与了损伤后的神经保护作用,异氟醚处理后显著促进ERK5的磷酸化,增加*MEF2D*的转录活性,同时抑制 caspase-3的表达,从而对小鼠大脑起到保护作用^[17]。Xu等^[18]采用血管内穿孔方法建立蛛网膜下腔出血的大鼠模型,亚甲蓝可以MB促进Akt和GSK-3β的磷酸化,激活*MEF2D*的核定位从而改善了蛛网膜下腔出血后导致的脑水肿和神经功能障碍。在另一组关于在缺血性脑卒中的研究中,Shi等^[19]发现*MEF2D*是miR-217的直接靶点,在构建的体外模型实验中,miR-217可以通过靶向*MEF2D*促进组蛋白脱乙酰基酶5(histone deacetylase 5, HDAC5)在细胞核内的聚集,从而降低炎症分子IL-10的表达,将*MEF2D*过表达后可以逆转缺氧缺糖介导的神经细胞凋亡的下调,并减少活性氧(reactive oxygen species, ROS)的增加;同样在体内研究中通过质粒将*MEF2D*过表达处理可减少IL-10的产生,并改善脑缺血后的认知障碍。细胞周期蛋白依赖性激酶-5(cyclin-dependent kinase-5, CDK5)的异常激活被认为中枢神经系统疾病中一个关键的促进神经元死亡的分子,研究发现当CDK5发生磷酸化时可导致*MEF2D*失活,在脑出血的研究中,通过凝血酶处理后原代皮质神经元中CDK5激酶活性的持续上调。当下调CDK5激酶活性可抑制神经细胞的凋亡,并伴随着Ser(444)残基上*MEF2D*磷酸化的减少^[20,21]。通过上述研究中*MEF2D*广泛参与脑卒中疾病、蛛网膜下腔出血的疾病中,*MEF2D*的增加可以防止神经细胞炎症的发生,维护神经细胞的生存状态,在疾病中作为神经保护因子而发挥作用。

3.2 *MEF2D*与AD

神经系统变性疾病是严重影响老年人生活质量的疾病,与各种遗传和/或环境因素诱导的进行性神经元损失密切相关^[22]。AD主要表现以β淀粉样蛋白斑块积聚、神经原纤维Tau缠结和脑实质神经变性,并被认为是导致老年人认知能力下降的主要原因^[23,24]。DYRK1A在细胞增殖和脑发育中发挥关键作用,被认为是AD相关学习障

碍的候选基因,在研究中发现*MEF2D*可以通过特异性地激活DYRK1A的5亚型的转录来上调*DYRK1A*基因的表达,参与AD中的神经发育^[25]。Huang等^[26]在用冈田酸使PC12细胞的Tau过度磷酸化、神经纤维缠结形成和β淀粉样蛋白沉积为特征构建AD模型,原儿茶酸可以保护PC12细胞免受冈田酸诱导的细胞毒性,并通过调节Akt/GSK-3β/*MEF2D*途径减弱自噬,有助于儿茶酸对神经的保护作用。

在有关的AD的药物研究中,二聚体双(3)-认知素[bis(3)-cognitin,B3C]可能调节NMDA受体、激活*MEF2D*转录、诱导神经突形成和促进体外和体内神经营养因子的表达来提供疾病改善潜力^[22]。在对APP/PS1双转基因小鼠学习记忆障碍的研究中,高良姜素可以缩短模型鼠的游泳时间,减少了错误和电击次数,下调了p-Tau、Aβ42、APP、AChE等的表达,延长了潜伏期,上调了p-Akt和*MEF2D*,改善了小鼠海马的病理变化^[27]。在上述对*MEF2D*与AD的研究中,*MEF2D*常作为AD药物研究中作用靶点,因此在未来对AD的药物研究中,可以通过药物分子对接的方式尝试寻找新的复合物作用于*MEF2D*分子,从而改善AD患者的病情状况。

3.3 *MEF2D*与PD PD是一种慢性神经元多巴胺丢失导致的疾病,且是仅次于AD的第2种最常见的神经系统变性疾病,研究统计其患病率在未来30年内将增长现有数量的1倍^[28]。在早期关于*MEF2D*与PD的研究中,*MEF2D*的基础表达量增高可以与伴侣Hsc70相结合,野生型α-突触核蛋白和一个与PD相关的突变体破坏了*MEF2D*-Hsc70的结合,导致神经元死亡^[29-31]。后续在Cao等^[32]的研究中,通过1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)对原代小脑颗粒神经元进行处理构建PD细胞模型,虎杖苷作为虎杖的主要活性成分可以下调*MEF2D*的负性调节因子-糖原合成酶激酶3β的表达,增强了*MEF2D*的活性,从而预防MPP⁺所致的神经毒性。Li等^[33-35]在探究运动对PD的影响的研究中发现,运动组的大鼠模型及丹参药物的均可减少脑组织中ROS的产生,改善了PD大鼠脑组织细胞凋亡蛋白及增加了*MEF2D*和ND6的相对mRNA表达明显增强,保护PD大鼠线粒体的自噬功能。

在有关非编码RNA与PD的研究中,miR-421可以直接与*MEF2D*结合,增强miR-421后,*MEF2D*呈

现负向表达调节促进细胞死亡,从而得出抑制miR-421或增强*MEF2D*的表达可保护神经元免受PD的神经毒性^[36]。神经炎性反应被认为也是PD发病机制中的一个重要方面,在用脂多糖刺激BV2细胞和原代培养的胶质细胞及构建的PD小鼠模型的研究中,结果表明*MEF2D*存在于小胶质细胞中并且与IL-10基因启动子区域的*MEF2*有相同的结合位点,当沉默*MEF2D*时可降低IL-10水平,增加TNF-α的mRNA表达,加重了细胞毒性作用^[14]。在上述的研究中可以推测*MEF2D*在PD中可保护神经细胞受细胞的毒性作用,*MEF2D*可以影响线粒体的能量代谢导致ROS的产生,也可以作为非编码RNA的作用靶点,促进神经炎症的激活参与PD的致病过程。

3.4 *MEF2D*与EP EP是一种具有多种风险因素和强烈遗传倾向的综合症状,研究其发病率呈双峰分布,婴儿和老年群体的风险最高^[37]。EP影响了全球10%人口的生活,对患者的生活带来繁重的经济负担和病耻感^[38]。在有关*MEF2*与EP的相关性分析中,仅*MEF2C*与EP的关联性研究较广泛。*MEF2C*相关EP通常发生在婴儿期或儿童早期。在有关19例*MEF2C*与EP患者的相关研究中,63%的患儿在出生后的前12个月内发生EP发作。其平均年龄为13.5个月,范围为3~36个月,在这些患儿中强直阵挛发作和肌阵挛发作是最常见的EP类型,脑电异常包括EP活动、背景活动障碍和全身性EP样放电^[39]。在一份有关*MEF2C*的病例报告中,*MEF2C*单倍体功能不全的患儿表现出是严重的智能障碍、刻板的运动、轻微的畸形和EP,其中EP发作开始于26个月大,并且是难治性的^[40]。在一项多中心研究中,12个不同的欧洲遗传学和EP中心的25例遗传确诊的*MEF2C*综合征患者进行了完整的调查,19例被确诊为EP,发病年龄<30个月。10例(40%)出现热性惊厥,约50%的患者出现肌阵挛发作,20例可见EP样异常,表明了*MEF2C*综合征的EP表型多种多样^[41]。在一项用氯化锂-毛果芸香碱构建SD大鼠EP模型的研究中,LncRNA UCA1直接靶向miR-203,miR-203直接靶向*MEF2C*,结果表明LncRNA UCA1通过调节miR-203介导的*MEF2C/NF-κB*信号通路抑制EP的炎症反应^[42]。*MEF2*作为神经系统的重要的转录因子,在全身都有不同或重叠的表达模式,并且每种基因都会因参加转录调控而编码多

种异构体^[43]。在有关 *MEF2D* 与 EP 的研究中, 目前并未发现有文献报道, *MEF2D* 与 *MEF2C* 虽然属于同一家族, 但是两者的结构 C 端不同, *MEF2C* 的 γ 结构域可以磷酸化依赖的方式招募转录抑制因子, 与 *MEF2D* 中构成性的 γ-结构域的基团类似^[44], 即两者发挥的作用或许不尽相同。因此, 对 *MEF2D* 对 EP 的致病机制影响有待探究。

4 总结与展望

综上所述, 神经系统疾病是一类严重影响人类健康的疾病, 如脑血管病、AD、PD 和 EP 等。*MEF2D* 在上述神经系统疾病中起着重要的调节作用, 通过研究 *MEF2D* 与神经系统疾病的关系, 我们可以揭示神经元分化及转录调控水平的变化在这些疾病中的作用机制, 为疾病的防治提供新的思路。然而, *MEF2D* 在 EP 中的作用机制和治疗潜力仍知之甚少, 需要初步探究 *MEF2D* 在 EP 中的作用机制, 从而为 EP 的治疗提供更有效的手段。

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: 焦腾飞负责论文设计、论文撰写; 热娜·阿不都萨拉木负责论文修改; 韩登峰负责拟定写作思路并最后定稿。

参考文献

- [1] Müller L, Di Benedetto S. Aging brain: exploring the interplay between bone marrow aging, immunosenescence, and neuroinflammation[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1393324.
- [2] Pallavi SK, Ho DM, Hicks C, et al. Notch and Mef2 synergize to promote proliferation and metastasis through JNK signal activation in Drosophila[J]. EMBO J, 2012, 31(13): 2895-2907.
- [3] Flavell SW, Kim TK, Gray JM, et al. Genome-wide analysis of *MEF2* transcriptional program reveals synaptic target genes and neuronal activity-dependent polyadenylation site selection[J]. Neuron, 2008, 60(6): 1022-1038.
- [4] Hu S, Wang L, Mak S, et al. Potent protection against MPP⁺-induced neurotoxicity via activating transcription factor *MEF2D* by a novel derivative of naturally occurring danshensu/tetramethylpyrazine[J]. Neuromolecular Med, 2016, 18(4): 561-572.
- [5] Chen X, Gao B, Ponnusamy M, et al. *MEF2* signaling and human diseases[J]. Oncotarget, 2017, 8(67): 112152-112165.
- [6] Molkentin JD, Olson EN. Combinatorial control of muscle development by basic helix-loop-helix and MADS-box transcription factors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(18): 9366-9373.
- [7] Escalante R, Moreno N, Sastre L. *Dictyostelium discoideum* developmentally regulated genes whose expression is dependent on MADS box transcription factor SrfA[J]. Eukaryot Cell, 2003, 2(6): 1327-1335.
- [8] McKinsey TA, Zhang CL, Olson EN. *MEF2*: a calcium-dependent regulator of cell division, differentiation and death[J]. Trends Biochem Sci, 2002, 27(1): 40-47.
- [9] Molkentin JD, Black BL, Martin JF, et al. Mutational analysis of the DNA binding, dimerization, and transcriptional activation domains of *MEF2C*[J]. Mol Cell Biol, 1996, 16(6): 2627-2636.
- [10] Martin JF, Miano JM, Hustad CM, et al. A *Mef2* gene that generates a muscle-specific isoform via alternative mRNA splicing[J]. Mol Cell Biol, 1994, 14(3): 1647-1656.
- [11] Pothoff MJ, Olson EN. *MEF2*: a central regulator of diverse developmental programs[J]. Development, 2007, 134(23): 4131-4140.
- [12] Dietrich JB. The *MEF2* family and the brain: from molecules to memory[J]. Cell Tissue Res, 2013, 352(2): 179-190.
- [13] Mao Z, Bonni A, Xia F, et al. Neuronal activity-dependent cell survival mediated by transcription factor *MEF2*[J]. Science, 1999, 286(5440): 785-790.
- [14] Yang S, Gao L, Lu F, et al. Transcription factor myocyte enhancer factor 2D regulates interleukin-10 production in microglia to protect neuronal cells from inflammation-induced death[J]. J Neuroinflammation, 2015, 12: 33.
- [15] Okamoto S, Li Z, Ju C, et al. Dominant-interfering forms of *MEF2* generated by caspase cleavage contribute to NMDA-induced neuronal apoptosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(6): 3974-3979.
- [16] Shi L, Li B, Chen G, et al. *MEF2D* participates in microglia-mediated neuroprotection in cerebral ischemia-reperfusion rats[J]. Shock, 2022, 57(1): 118-130.
- [17] Zhang Q, Yin J, Xu F, et al. Isoflurane post-conditioning contributes to anti-apoptotic effect after cerebral ischaemia in rats through the ERK5/*MEF2D* signaling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(8): 3803-3815.
- [18] Xu H, Li J, Wang Z, et al. Methylene blue attenuates neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage in rats through the Akt/GSK-3β/*MEF2D* signaling pathway[J]. Brain Behav Immun, 2017, 65: 125-139.
- [19] Shi L, Tian Z, Fu Q, et al. MiR-217-regulated *MEF2D-HDAC5/ND6* signaling pathway participates in the oxidative stress and inflammatory response after cerebral ischemia[J]. Brain Res, 2020, 1739: 146835.
- [20] Ke K, Shen J, Song Y, et al. CDK5 contributes to neuronal apoptosis via promoting *MEF2D* phosphorylation in rat model of intracerebral hemorrhage[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(1): 48-59.

- [21] Rashidian J, Rousseaux MW, Venderova K, et al. Essential role of cytoplasmic cdk5 and Prx2 in multiple ischemic injury models, *in vivo*[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(40): 12497-12505.
- [22] Mak S, Li W, Fu H, et al. Promising tacrine/huperzine A-based dimeric acetylcholinesterase inhibitors for neurodegenerative disorders: from relieving symptoms to modifying diseases through multitarget[J]. *J Neurochem*, 2021, 158(6): 1381-1393.
- [23] Koivumäki M, Ekblad L, Lantero-Rodriguez J, et al. Blood biomarkers of neurodegeneration associate differently with amyloid deposition, medial temporal atrophy, and cerebrovascular changes in APOE ε4-enriched cognitively unimpaired elderly[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 112.
- [24] Iram F, Shahid M, Ansari J, et al. Navigating the maze of Alzheimer's disease by exploring BACE1: discovery, current scenario, and future prospects[J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 98: 102342.
- [25] Wang P, Wang L, Chen L, et al. Dual-specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1A Gene Transcription is regulated by Myocyte Enhancer Factor 2D[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 7240.
- [26] Huang L, Zhong X, Qin S, et al. Protocatechuic acid attenuates β-secretase activity and okadaic acid-induced autophagy via the Akt/GSK-3β/MEF2D pathway in PC12 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 21(3): 1328-1335.
- [27] Huang LP, Zhong XQ, Zhou XY, et al. Galangin alleviates learning and memory impairments in APP/PS1 double-transgenic mice by regulating Akt/MEF2D/Beclin-1 signaling pathway[J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(10): 2729-2737.
- [28] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.
- [29] Yang Q, She H, Gearing M, et al. Regulation of neuronal survival factor MEF2D by chaperone-mediated autophagy[J]. *Science*, 2009, 323(5910): 124-127.
- [30] Yang Q, Mao Z. The complexity in regulation of MEF2D by chaperone-mediated autophagy[J]. *Autophagy*, 2009, 5(7): 1073-1074.
- [31] Yang R, Gao G, Mao Z, et al. Chaperone-mediated autophagy and mitochondrial homeostasis in Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2016, 2016: 2613401.
- [32] Cao J, Guo B, Li S, et al. Neuroprotection against 1-Methyl-4-phenylpyridinium-induced cytotoxicity by naturally occurring polydatin through activation of transcription factor MEF2D[J]. *Neuroreport*, 2021, 32(12): 1065-1072.
- [33] Li Z, Lv H, Cui X, et al. Exercise attenuates mitochondrial autophagy and neuronal degeneration in MPTP induced Parkinson's disease by regulating inflammatory pathway[J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(4): 426-432.
- [34] Li T, Zhang W, Kang X, et al. Salidroside protects dopaminergic neurons by regulating the mitochondrial MEF2D-ND6 pathway in the MPTP/MPP⁺-induced model of Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2020, 153(2): 276-289.
- [35] She H, Yang Q, Shepherd K, et al. Direct regulation of complex I by mitochondrial MEF2D is disrupted in a mouse model of Parkinson disease and in human patients[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(3): 930-940.
- [36] Dong Y, Xiong J, Ji L, et al. MiR-421 aggravates neurotoxicity and promotes cell death in Parkinson's disease models by directly targeting MEF2D[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(2): 299-308.
- [37] Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, et al. Epilepsy in adults[J]. *Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [38] Falco-Walter J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology[J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.
- [39] Borlot F, Whitney R, Cohn RD, et al. MEF2C-related epilepsy: Delineating the phenotypic spectrum from a novel mutation and literature review[J]. *Seizure*, 2019, 67: 86-90.
- [40] Rocha H, Sampaio M, Rocha R, et al. MEF2C haploinsufficiency syndrome: Report of a new MEF2C mutation and review[J]. *Eur J Med Genet*, 2016, 59(9): 478-482.
- [41] Raviglione F, Douzgou S, Scala M, et al. Electroclinical features of MEF2C haploinsufficiency-related epilepsy: a multicenter European study[J]. *Seizure*, 2021, 88: 60-72.
- [42] Yu Q, Zhao MW, Yang P. LncRNA UCA1 suppresses the inflammation via modulating miR-203-mediated regulation of MEF2C/NF-κB signaling pathway in epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(4): 783-795.
- [43] Pereira AHM, Cardoso AC, Consonni SR, et al. MEF2C repressor variant deregulation leads to cell cycle re-entry and development of heart failure[J]. *EBioMedicine*, 2020, 51: 102571.
- [44] Zhu B, Gulick T. Phosphorylation and alternative pre-mRNA splicing converge to regulate myocyte enhancer factor 2C activity[J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(18): 8264-8275.

引证本文:焦腾飞,热娜·阿不都萨拉木,韩登峰. *MEF2D*在神经系统疾病中的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2025,42(3):279-283.