

# 皮质发育不良相关药物难治性癫痫患者的血浆微小 RNA 表达谱

孙宇强 李庆伟 张远洋 闫晓枫 荣维娜 宋新宇 程化坤

作者单位: 150036 黑龙江哈尔滨, 黑龙江省医院神经外科(孙宇强、李庆伟、张远洋、荣维娜、宋新宇、程化坤),  
检验科(闫晓枫)

通信作者: 孙宇强, Email: syq\_900309@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.02.022

**【摘要】 目的** 研究皮质发育不良(FCD)相关药物难治性癫痫患者的血浆微小 RNA(miRNA)表达谱。**方法** 从辽宁省癫痫疾病诊疗中心术后切除的大脑致痫灶皮质标本中挑选出 9 份经病理证实符合 FCD 的样本,同时选取 8 份正常脑组织样本作为对照皮质。另外选择同期在黑龙江省医院手术治疗的 60 例 FCD 相关药物难治性癫痫患者作为研究对象,并根据不同病程、发作频率、预后分组;分别采集手术切除的患者致痫灶脑皮质组织及血浆作为检测标本。比较 FCD 和正常脑组织中以及 FCD 相关难治性癫痫患者脑组织和血浆中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的相对表达量;比较不同病程、发作频率、预后患者血浆中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的表达量。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(AUC),分析血浆中 miRNA 对 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断价值。**结果** FCD 脑组织中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的相对表达量较对照组明显更高(miRNA-129-2-3p:  $6.36 \pm 1.24$  比  $2.06 \pm 0.38$ , miRNA-4521:  $2.04 \pm 0.23$  比  $1.11 \pm 0.36$ , miRNA-935:  $2.12 \pm 0.25$  比  $1.14 \pm 0.37$ , miRNA-323a-5p:  $3.48 \pm 0.49$  比  $1.06 \pm 0.24$ , miRNA-485-3p:  $3.26 \pm 0.29$  比  $1.02 \pm 0.17$ , 均  $P < 0.05$ )。FCD 相关难治性癫痫患者血浆中 miRNA-129-2-3p 的相对表达量较脑组织明显更高( $5.78 \pm 1.36$  比  $4.33 \pm 1.27$ ,  $P < 0.05$ )。病程  $\geq 5$  年、发作频率  $\geq 4$  次以及预后不良患者血浆中 miRNA-129-2-3p 表达量分别较病程  $< 5$  年、发作频率  $< 4$  次以及预后良好患者明显升高。ROC 曲线分析显示,血浆中 miRNA-129-2-3p 对 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断价值最高,AUC 为 0.894,敏感度为 93.66%。**结论** FCD 组织中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 均呈高表达,血浆中的 miRNA-129-2-3p 高表达可能对 FCD 相关难治性癫痫患者具有较好的诊断效果,值得临床关注。

**【关键词】** 皮质发育不良; 难治性癫痫; 血浆; 微小 RNA 表达谱

**基金项目:** 黑龙江省卫生健康委科研课题(20210404040146); 黑龙江省自然科学基金(LH2020H118)

## Plasma micro RNA expression profiles in patients with drug-refractory epilepsy associated with focal cortical dysplasia

Sun Yuqiang, Li Qingwei, Zhang Yuanyang, Yan Xiaofeng, Rong Weina, Song Xinyu, Cheng Huakun. Department of Neurosurgery, Heilongjiang Provincial Hospital, Haerbin 150036, Heilongjiang, China (Sun YQ, Li QW, Zhang YY, Rong WN, Song XY, Cheng HK); Department of Clinical Laboratory, Heilongjiang Provincial Hospital, Haerbin 150036, Heilongjiang, China (Yan XF)

Corresponding author: Sun Yuqiang, Email: syq\_900309@163.com

**【Abstract】 Objective** To study the plasma micro RNA (miRNA) expression profile in patients with focal cortical dysplasia (FCD)-related drug-refractory epilepsy. **Methods** From the cortical specimens of cerebral epileptogenic lesions removed after surgery at Liaoning Epilepsy Disease Diagnosis and Treatment Center, 9 samples with pathologically confirmed FCD were selected, and 8 normal brain samples were selected as control cortex. In addition, 60 patients with FCD related drug-refractory epilepsy treated in Heilongjiang Provincial Hospital during the same period were selected as study objects and grouped according to different disease duration, seizure frequency and prognosis. Cerebral cortical tissue and plasma of patients were collected as test specimens. The relative expression of miRNA-129-2-3p, miRNA-4521, miRNA-935, miRNA-323a-5p and miRNA-485-3p in FCD and normal brain tissue, as well as in brain tissue and plasma of FCD related refractory epilepsy patients were compared. The expression of miRNA-129-2-3p, miRNA-4521, miRNA-935, miRNA-323a-5p and miRNA-485-3p in the plasma of patients with different disease courses, seizure frequencies and prognosis was compared.

The receiver operator characteristic (ROC) curve was drawn and the area under ROC curve (AUC) was calculated to analyze the diagnostic value of miRNA in plasma for drug-refractory epilepsy related to FCD. **Results** The relative expression of miRNA-129-2-3p, miRNA-4521, miRNA-935, miRNA-323a-5p and miRNA-485-3p in FCD tissue was higher than that in control group (miRNA-129-2-3p:  $6.36 \pm 1.24$  vs.  $2.06 \pm 0.38$ , miRNA-4521:  $2.04 \pm 0.23$  vs.  $1.11 \pm 0.36$ , miRNA-935:  $2.12 \pm 0.25$  vs.  $1.14 \pm 0.37$ , miRNA-323a-5p:  $3.48 \pm 0.49$  vs.  $1.06 \pm 0.24$ , miRNA-485-3p:  $3.26 \pm 0.29$  vs.  $1.02 \pm 0.17$ , all  $P < 0.05$ ). The relative expression of miRNA-129-2-3p in plasma of FCD-related refractory epilepsy patients was higher than that in brain tissue ( $5.78 \pm 1.36$  vs.  $4.33 \pm 1.27$ ,  $P < 0.05$ ). The plasma expression of miRNA-129-2-3p in patients with disease course  $\geq 5$  years, frequency  $\geq 4$  and poor prognosis was higher than those with disease course  $< 5$  years, frequency  $< 4$  and good prognosis. According to the ROC curve analysis, miRNA-129-2-3p in plasma had the highest diagnostic value for FCD-related drug-refractory epilepsy, where AUC was 0.894 and the sensitivity was 93.66%. **Conclusion** miRNA-129-2-3p, miRNA-4521, miRNA-935, miRNA-35, miRNA-323a-5p and miRNA-485-3p are highly expressed in FCD tissues, and high expression of miRNA-129-2-3p in plasma might have good diagnostic effect in FCD-related refractory epilepsy.

**【Key words】** Focal cortical dysplasia; Refractory epilepsy; Plasma; MicroRNA expression profile

**Fund Program:** Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (20210404040146); Research Project of Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (LH2020H118)

癫痫是最常见的神经系统疾病之一,严重危害患者的健康,对社会和患者家庭都造成极大的经济负担。我国有近千万的癫痫患者,很多患者由于家庭经济条件较差,无法进行正规的治疗,最终发展为药物难治性癫痫<sup>[1]</sup>。难治性癫痫的危害很大,反复抽搐发作造成的神经系统损伤不断累积,不但加重了患者病情,更极大地延误了后续治疗(尤其是外科治疗)的时机<sup>[2]</sup>。尽管目前脑皮层电图已广泛应用于临床,但对癫痫的诊断仍然依赖于患者的病史询问。目前认为皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)可能是难治性癫痫的重要病因,关于难治性癫痫的诊断,目前尚没有明确统一的标准<sup>[3-4]</sup>。因此急待寻找能对难治性癫痫进行早期、准确、有效、安全、快速诊断的评估手段,从而在整体上改善难治性癫痫的预后,具有临床意义。

微小 RNA (micro RNA, miRNA) 是一类自然生成的核苷酸小 RNA 分子,具有较高的组织特异性。miRNA 在人类疾病的分子诊断中拥有巨大的潜能,尤其是一些缺乏客观监测指标的疾病,通过对简单易得的体液(如血浆、脑脊液等)进行检测,如果能够发现某个或者某类 miRNA 在难治性癫痫患者中表达明显改变,且对疾病诊断具有明确的指导意义,就能建立一种客观、准确的标准来对癫痫患者进行诊断与治疗<sup>[5-6]</sup>。有研究表明,临床上难治性癫痫最主要的病理改变是局灶性 FCD<sup>[7]</sup>。有研究证实,miR-129-2-3p 在 FCD 相关难治性癫痫动物模型中的表达水平明显升高<sup>[8]</sup>。目前多数研究均采用动物模型来探讨 miRNA 与癫痫的关系,而采用基因芯片方法探讨癫痫患者中药物难治性癫痫与 miRNA

关系的研究较少。本研究通过分析 FCD 相关药物难治性癫痫患者的血浆 miRNA 表达谱,旨在为临床诊断靶点的探索提供数据支持,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象及临床资料** 采用随机对照研究方法,从辽宁省癫痫疾病诊疗中心术后切除的大脑致痫灶皮质标本中挑选出 9 份经病理检查证实符合 FCD 的样本,同时选取 8 份正常脑组织样本作为对照皮质。另选同期在黑龙江省医院手术治疗的 60 例 FCD 相关药物难治性癫痫患者作为研究对象,分别采集手术切除的致痫灶脑皮质组织及患者血浆作为检测标本。其中男性 32 例,女性 28 例;年龄 21~48 岁,平均( $35.64 \pm 1.29$ )岁;病程 3~12 年,平均( $7.24 \pm 1.23$ )年;病程  $\geq 5$  年 41 例,  $< 5$  年 19 例;发作频率 1~12 次/月,平均( $6.24 \pm 0.32$ )次/月,发作频率  $\geq 4$  次/月 36 例,  $< 4$  次/月 24 例;预后良好 43 例,预后不良 17 例。

**1.1.1 纳入标准** ① 均符合 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断标准;② 年龄  $\geq 20$  岁;③ 患者及家属对本研究知情同意,并已签署同意书。

**1.1.2 排除标准** ① 合并其他神经系统性疾病者;② 合并恶性肿瘤患者;③ 合并血液系统疾病患者;④ 病历资料数据缺失者。

**1.1.3 伦理学** 本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会审批(审批号:SYLLBA202132)。

**1.2 研究方法** 采用 Affymetrix 4.0 miRNA 基因芯片(北京博奥晶典生物技术有限公司)对两组脑组织标本筛选出差异 miRNA 表达谱。通过实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real time polymerase

chain reaction, qRT-PCR), 采用 7500 实时荧光定量 PCR 仪(美国赛默飞公司)考察 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 在 FCD 相关致痫灶脑皮质组织及患者血浆中的表达量, qRT-PCR 试剂盒购自北京天根公司。检测时先采集致痫灶脑皮质组织标本 2 g 及患者血浆标本 4 mL, 分别提取总 RNA, 采用反转录试剂盒(购自北京天根公司)先将待测标本反转录为互补 DNA (complementary DNA, cDNA), 而后实施 qRT-PCR 检测。反应体系为 20  $\mu$ L, 其中即用型预混液 8.0  $\mu$ L, cDNA 4.0  $\mu$ L, 上/下游引物分别为 0.8  $\mu$ L, 添加无 RNA 酶水 6.4  $\mu$ L。相关反应条件为: 95  $^{\circ}$ C 5 min, 相同温度下 30 s, 58  $^{\circ}$ C 30 s, 72  $^{\circ}$ C 30 s, 38 个循环。miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 引物序列均由北京博奥晶典生物技术有限公司设计制作。测定结果通过  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算各指标的相对表达量。

**1.3 观察指标** ① 比较两组脑组织中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的相对表达量; ② 比较 FCD 相关难治性癫痫患者脑组织和血浆中的 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的相对表达量; ③ 比较不同病程、发作频率、预后患者血浆中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的表达量; ④ 分析血浆中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 对 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断价值。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 24.0 统计软件分析数据, 符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验。通过绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC 曲线)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC)分析血浆中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 对 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 FCD 脑组织和正常脑组织样本中的 miRNA 相对表达量比较** FCD 脑组织中的 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的相对表达量均明显高于对照皮质(均  $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组脑组织中 miRNA 的相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别     | 例数(例) | miRNA-129-2-3p  | miRNA-4521      | miRNA-935       |
|--------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| FCD 组织 | 9     | 6.36 $\pm$ 1.24 | 2.04 $\pm$ 0.23 | 2.12 $\pm$ 0.25 |
| 正常脑组织  | 8     | 2.06 $\pm$ 0.38 | 1.11 $\pm$ 0.36 | 1.14 $\pm$ 0.37 |
| $t$ 值  |       | 9.394           | 6.427           | 6.468           |
| $P$ 值  |       | 0.000           | 0.000           | 0.000           |
| 组别     | 例数(例) | miRNA-323a-5p   | miRNA-485-3p    |                 |
| FCD 组织 | 9     | 3.48 $\pm$ 0.49 | 3.26 $\pm$ 0.29 |                 |
| 正常脑组织  | 8     | 1.06 $\pm$ 0.24 | 1.02 $\pm$ 0.17 |                 |
| $t$ 值  |       | 12.653          | 19.086          |                 |
| $P$ 值  |       | 0.000           | 0.000           |                 |

注: miRNA 为微小 RNA, FCD 为皮质发育不良

**2.2 FCD 相关难治性癫痫患者脑组织和血浆中的 miRNA 相对表达量比较** FCD 相关难治性癫痫患者血浆中的 miRNA-129-2-3p 相对表达量较脑组织中均明显更高(均  $P < 0.05$ )。miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p、miRNA-485-3p 在 FCD 相关难治性癫痫患者血浆及脑组织中的表达量比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见表 2。

表 2 FCD 相关难治性癫痫患者脑组织和血浆中的 miRNA 相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

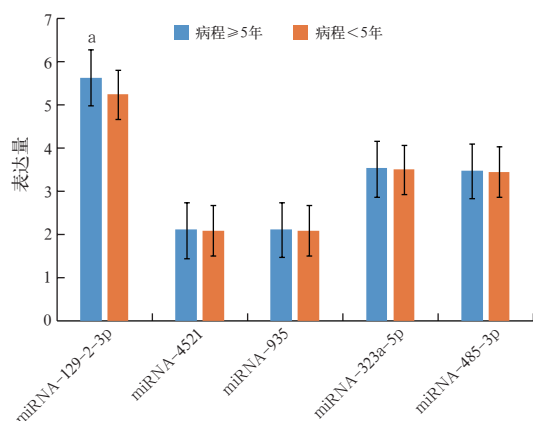
| 组别    | 例数(例) | miRNA-129-2-3p  | miRNA-4521      | miRNA-935       |
|-------|-------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 脑组织   | 60    | 4.33 $\pm$ 1.27 | 2.16 $\pm$ 0.35 | 2.13 $\pm$ 0.33 |
| 血浆    | 60    | 5.78 $\pm$ 1.36 | 2.14 $\pm$ 0.38 | 2.14 $\pm$ 0.22 |
| $t$ 值 |       | 6.036           | 0.300           | 0.195           |
| $P$ 值 |       | 0.000           | 0.765           | 0.846           |
| 组别    | 例数(例) | miRNA-323a-5p   | miRNA-485-3p    |                 |
| 脑组织   | 60    | 3.59 $\pm$ 0.45 | 3.47 $\pm$ 0.34 |                 |
| 血浆    | 60    | 3.56 $\pm$ 0.38 | 3.49 $\pm$ 0.40 |                 |
| $t$ 值 |       | 0.395           | 0.295           |                 |
| $P$ 值 |       | 0.694           | 0.768           |                 |

注: FCD 为皮质发育不良, miRNA 为微小 RNA

**2.3 不同病程、发作频率以及预后 FCD 相关难治性癫痫患者血浆中 miRNA 的表达量比较** 病程  $\geq 5$  年、发作频率  $\geq 4$  次以及预后不良患者血浆中的 miRNA-129-2-3p 表达水平均明显高于病程  $< 5$  年、发作频率  $< 4$  次以及预后良好患者(均  $P < 0.05$ )。不同病程、发作频率以及预后患者血浆中 miRNA-935、miRNA-4521、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的表达量比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。见图 1 ~ 3。

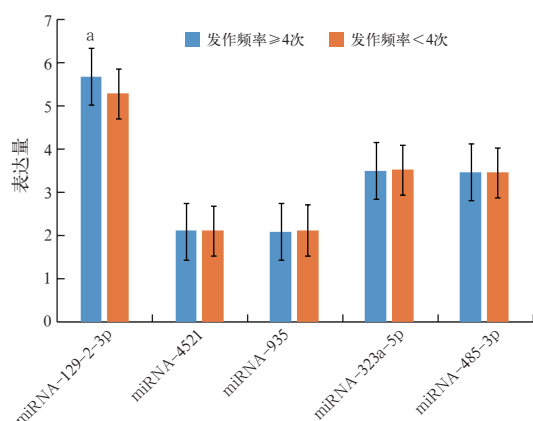
**2.4 FCD 相关药物难治性癫痫患者血浆中 miRNA 表达量对疾病的诊断价值** ROC 曲线分析结果显示, 血浆中 miRNA-129-2-3p 对 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断价值最高, AUC 为 0.894, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI)为 0.379 ~ 0.974, 敏感度为 93.66%。见表 3。





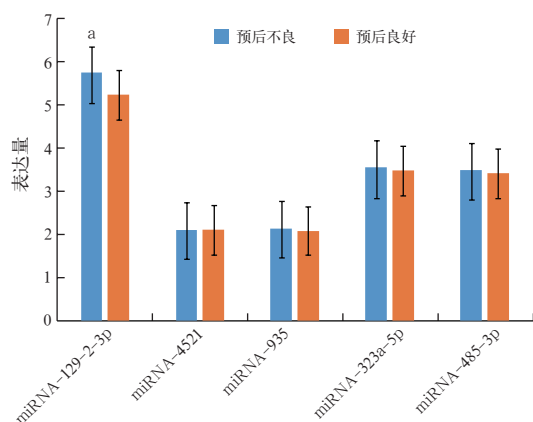
注: miRNA 为微小 RNA; 与病程 < 5 年比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

图 1 不同病程患者血浆中 miRNA 的表达量比较



注: miRNA 为微小 RNA; 与发作频率 < 4 次比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

图 2 不同发作频率患者血浆中 miRNA 的表达量比较



注: miRNA 为微小 RNA; 与预后良好比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$

图 3 不同预后患者血浆中 miRNA 的表达量比较

表 3 血浆中 miRNA 表达量对 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断价值

| 项目             | AUC   | 敏感度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数  | 95%CI         |
|----------------|-------|---------|---------|-------|---------------|
| miRNA-129-2-3p | 0.894 | 93.66   | 84.97   | 0.786 | 0.791 ~ 0.974 |
| miRNA-4521     | 0.633 | 85.34   | 86.73   | 0.721 | 0.608 ~ 0.832 |
| miRNA-935      | 0.629 | 85.21   | 86.58   | 0.718 | 0.579 ~ 0.891 |
| miRNA-323a-5p  | 0.568 | 79.49   | 83.24   | 0.627 | 0.540 ~ 0.916 |
| miRNA-485-3p   | 0.591 | 81.30   | 85.46   | 0.668 | 0.502 ~ 0.844 |

注: miRNA 为微小 RNA, FCD 为皮质发育不良, AUC 为受试者工作特征曲线下面积, 95%CI 为 95% 可信区间

### 3 讨论

癫痫作为一种临床十分常见的神经系统疾病, 通常是由于患者的脑神经发生异常性过度放电或同步化活动而引起的相关病症。临床有研究显示, 癫痫患者在初始发病时的年龄往往较小, 且可能会长期反复发作, 从而严重危害患者的身心健康<sup>[9-11]</sup>。一般认为, 癫痫的发病时长大于 20 min 则可能会导致大脑皮层处于缺血缺氧状态, 而若时长大于 1 h, 则可能导致患者的脑组织发生不可逆的损伤, 严重者甚至会直接导致全身性的器官功能衰竭或脑死亡等, 危害较大<sup>[12-13]</sup>。

FCD 属于一类脑皮质发育畸形状态, 在整体癫痫患者群体中占比为 40% ~ 50%<sup>[14-15]</sup>。既往临床通常首选药物治疗癫痫, 但部分患者易出现耐药性, 导致治疗效果欠佳, 手术疗法对药物难治性癫痫虽然具有一定疗效, 但依然存在少数患者的预后不佳, 且术后仍会存在癫痫发作症状, 较大地影响了患者的生存状态<sup>[16-17]</sup>。因此, 寻找一种科学、精准的生物标志物对 FCD 相关药物难治性癫痫患者的临床诊断具有重要的应用价值。

本研究表明, FCD 脑组织中 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 以及 miRNA-485-3p 的相对表达量较对照组明显更高, 提示 miRNA-129-2-3p、miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 在 FCD 脑组织中均呈现出高表达状态。究其原因主要是由于上述检测指标均为 miRNA 的家族成员, 且在癫痫发病进程中不同程度地参与了神经系统的炎症应激反应和神经元坏死、神经细胞的凋亡和树突生长以及突触重塑和胶质细胞的增生等过程中, 同时与癫痫网络的产生和神经递质及受体功能的损伤存在紧密关联<sup>[18-19]</sup>。同时, 本研究结果显示, FCD 相关难治性癫痫患者血浆中 miRNA-129-2-3p 的相对表达量较脑组织中明显更高。miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 在患者血浆及脑组织中的表达差异无统计学意义。这提示了血浆中 miRNA-129-2-3p 的高表达可能对 FCD 相关难治性癫痫患者具有较好的诊断效果, 且诊断价值较脑组织更高。miRNA-129 主要是通过 miR-129-1 及 miRNA-129-2 这两个基因转录而形成, 其中前者主要位于人体的 7 号染色体, 而后者主要位于 11 号染色体的双核苷酸 CpG 岛上<sup>[20]</sup>。miRNA-129-3p 是经前体 3' 端处理后产生的成熟型 miRNA, 而 miRNA-

129-2 前体经过剪切加工后最终形成成熟的 miRNA-129-2-3p。miRNA-129-1 前体则可加工产生成熟型 miR-129-5p。马雪莲等<sup>[21]</sup>研究指出, miRNA-129-5p 的高表达能够有效缓解阿尔兹海默症模型大鼠的神经损伤以及炎症反应,且 miRNA-129-5p/SOX6 信号通路可能有助于临床治疗。因此, miRNA-129-2-3p 可能亦是某种信号通路而影响 FCD 相关难治性癫痫的发病进程,这也值得后续深入探索。事实上,由于脑组织标本的提取过程比较困难,血浆 miRNA-129-2-3p 若能实现更佳诊断价值,则有可能更有助于在临床诊治过程中的应用和推广。

本研究结果显示,病程 $\geq 5$ 年、发作频率 $\geq 4$ 次以及预后不良患者血浆中 miRNA-129-2-3p 的表达水平分别较病程 $< 5$ 年、发作频率 $< 4$ 次以及预后良好患者明显升高。不同病程、发作频率以及预后患者血浆中 miRNA-4521、miRNA-935、miRNA-323a-5p 及 miRNA-485-3p 的表达比较差异均无统计学意义。进一步根据 ROC 曲线分析表明,血浆中 miRNA-129-2-3p 对 FCD 相关药物难治性癫痫的诊断价值最高,其中 AUC 为 0.894,敏感度为 93.66%。上述结果再次表明了血浆中 miRNA-129-2-3p 对 FCD 相关药物难治性癫痫的病情及预后均具有较高的诊断价值,可以用于临床对该疾病的有效监测<sup>[22-23]</sup>。

综上所述, FCD 脑组织中 miRNA 呈高表达,血浆中的 miRNA-129-2-3p 高表达可能对 FCD 相关难治性癫痫患者具有较高的诊断价值,值得关注。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- 1 权红军, 李信晓, 武跃辉, 等. 多模态影像学联合 VEEG 对 FCD 外科手术的指导价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26 (3): 305-311. DOI: 10.12083/SYSJ.230101.
- 2 代露, 黄军, 石先俊, 等. 大脑半球离断术治疗药物难治性癫痫的疗效分析 [J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2023, 32 (2): 81-86. DOI: 10.19984/j.cnki.1674-8972.2023.02.04.
- 3 李冬智, 郑重, 张建国, 等. 以中央前回中断为特征的局灶性皮质发育不良患者的影像学特点及手术治疗 [J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2023, 32 (2): 94-98, 封 3. DOI: 10.19984/j.cnki.1674-8972.2023.02.06.
- 4 艾热木古丽·阿不都热依木, 秦虎, 张丽娜, 等. 双重病理征对药物难治性颞叶内侧癫痫手术预后的影响 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2023, 28 (2): 80-82. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2023.02.005.
- 5 李成龙, 王小强, 严忠辉, 等. SEEG 引导下射频热凝治疗 FCD 相关药物难治性癫痫的研究进展 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2022, 35 (5): 316-320. DOI: 10.19854/j.cnki.1008-2425.2022.05.0012.
- 6 赵海燕, 黄颖. 循环 miRNA 作为癫痫诊断潜在生物标志物的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2020, 19 (3): 307-310. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.03.021.
- 7 白小敏, 韩彦明, 张新定. 局灶性皮质发育不良相关癫痫的诊疗进展 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48 (5): 480-484. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.05.015.
- 8 WANG G Y, LUAN Z L, CHE N W, et al. Inhibition of microRNA-129-2-3p protects against refractory temporal lobe epilepsy by regulating GABRA1 [J]. Brain Behav, 2021, 11 (7): e02195. DOI: 10.1002/brb3.2195.
- 9 陆蓉蓉, 赵瑞. 儿童局灶性皮质发育不良发病机制的分子生物学研究进展 [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38 (4): 420-423. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20210319-00137.
- 10 MARTINEZ B, PELOW P V. MicroRNAs in mouse and rat models of experimental epilepsy and potential therapeutic targets [J]. Neural Regen Res, 2023, 18 (10): 2108-2118. DOI: 10.4103/1673-5374.369093.
- 11 刘文玮, 杨莹, 牛雪阳, 等. DEPDC5 基因变异相关癫痫患儿基因型及表型特点 [J]. 中华儿科杂志, 2021, 59 (10): 859-864. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210323-00249.
- 12 陈希, 张嘉, 赵镭, 等. 耐药性癫痫患者血浆 miRNA 分子标志物的初步筛选 [J]. 中国药业, 2015, 1 (2): 19-20. DOI: CNKI:SUN:YYGZ.0.2015-02-011.
- 13 高岩, 张春阳, 邵国, 等. 血清外泌体 miRNA 在癫痫发作中潜在作用的研究 [J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19 (5): 515-520, 526. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2022.05.009.
- 14 王圣松, 万慧娟, 胡文瀚, 等. 头皮脑电图在局灶性皮质发育不良所致难治性癫痫中的定位及定侧价值 [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38 (9): 916-921. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20211116-00542.
- 15 郭志转, 王佃晖, 陈彦军. 微 RNA 和 APLN 对癫痫发作后神经元损伤调控机制研究 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2019, 25 (4): 427-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-1927.2019.04.009.
- 16 李承俊, 王丰, 姚培森, 等. 局灶性皮质发育不良相关“难定位”难治性癫痫的手术疗效及影响因素分析 [J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20 (8): 793-798. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20201210-00959.
- 17 郭莉琼, 刘晓晓, 王苗, 等. miRNA 及其在癫痫发生发展中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2020, 60 (4): 110-112. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.04.029.
- 18 陈爱玲, 刁丽梅. miRNA 在癫痫发病机制中的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22 (10): 1851-1853. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2018.10.060.
- 19 刘婷婷, 尹明康, 黄鹏如, 等. 癫痫主要病理机制及其相关微 RNA 的研究进展 [J]. 医学综述, 2016, 22 (17): 3344-3347. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2016.17.005.
- 20 SUN Y, WANG X, WANG Z, et al. Expression of microRNA-129-2-3p and microRNA-935 in plasma and brain tissue of human refractory epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2016, 127: 276-283. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2016.09.016.
- 21 马雪莲, 宋迎鑫, 王晓燕, 等. miRNA-129-5p/SOX6 对 A $\beta$  25-35 诱导 AD 大鼠的作用研究 [J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2020, 3 (1): 48-55. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2020.01.013.
- 22 YAKOVLEVA K D, DMITRENKO D V, PANINA I S, et al. Expression profile of miRs in mesial temporal lobe epilepsy: systematic review [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23 (2): DOI: 10.3390/ijms23020951.
- 23 白祥琰, 张亮, 李海林, 等. 影响脑出血早发癫痫的横断面研究及风险预测模型的构建 [J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34 (12): 1273-1279. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221008-00878.

(收稿日期: 2023-06-15)

(本文编辑: 邵文)