

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.16.028

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240304.1843.024\(2024-03-07\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240304.1843.024(2024-03-07))

非编码 RNA 调控癫痫自噬反应的研究进展*

李 杨^{1,2,3}, 饶雪逸^{1,2}, 陈 俊^{1,2}, 甘 靖^{1,2△}

(1. 四川大学华西第二医院儿科/出生缺陷与相关妇女儿童疾病教育部重点实验室, 成都 610041;
2. 发育与妇儿疾病四川省重点实验室, 成都 610041; 3. 眉山市人民医院儿科, 四川眉山 620010)

[摘要] 癫痫是神经系统常见疾病之一,以反复大脑神经元异常放电为主要表现,若不能有效控制,可造成大脑神经元不可逆的损伤。非编码 RNA 在癫痫的发生、发展过程中发挥了重要作用,参与调节细胞自噬、凋亡及神经炎症、突触重塑等生理病理过程,尤其在癫痫神经元自噬的调控过程中发挥关键作用。该文综述了非编码 RNA 中微 RNA、长链非编码 RNA 及环状 RNA 与自噬在癫痫发生、发展中的调控关系,为癫痫的精准治疗和预防提供方向。

[关键词] 癫痫;自噬;非编码 RNA;综述

[中图法分类号] R742.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)16-2549-05

Research progression on non-coding RNA in regulating epilepsy autophagy reaction*

LI Yang^{1,2,3}, RAO Xueyi^{1,2}, CHEN Jun^{1,2}, GAN Jing^{1,2△}

(1. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Obstetric & Gynecologic and Pediatric Diseases and Birth Defects of Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China;
2. Sichuan Provincial Key Laboratory of Development and Maternal and Child Diseases, Chengdu, Sichuan 610041, China; 3. Department of Pediatrics, Meishan Municipal People's Hospital, Meishan, Sichuan 620010, China)

[Abstract] Epilepsy is one of common diseases of nervous system, which is mainly manifested as repeated abnormal neuronal discharges in the brain. If it cannot be effectively controlled, it can cause irreversible neuronal damage in the brain. Non-coding RNAs plays an important role in the development and progression process of epilepsy and are involved in regulating autophagy, apoptosis, neuroinflammation, synaptic remodeling and other physiological and pathological processes, especially in the regulation of autophagy in epileptic neuronal cells. This article reviews the regulatory relationship between microRNA and long non-coding RNAs, circRNAs in non-coding RNAs with autophagy in the occurrence and development of epilepsy to provide a direction for the precise treatment and prevention of epilepsy.

[Key words] epilepsy; autophagy; non-coding RNA; review

癫痫是最常见的慢性神经系统疾病^[1],具有网络结构紊乱的特点^[2];据研究报道,全球癫痫发病人数已达 6 500 万人,而我国每年的癫痫发病率高达 35.0/10 万,已成为第二大类神经系统疾病^[3]。癫痫在儿童的发病率为 3%~4%,且起病年龄越小对大脑的损伤越重,出现智力低下、精神障碍的可能性越大^[4],即使在规律治疗下仍有约 30% 患者可能发展为难治性癫痫,导致生存质量大幅度降低^[5-6]。因而,探索癫痫的发病机制及治疗策略就显得更加重要。癫痫的发病机制多样且较为复杂,通常包括离子通路、

炎症反应、凋亡、自噬^[7-9],其中自噬在癫痫的发生、发展中起着非常关键的作用,可以调控突触稳态、突触生长、突触前结构与神经传导^[10-11],自噬失控可导致神经元异常放电,进而导致癫痫网络形成^[12]。非编码 RNA 与自噬的进展密切相关,这是一类从基因组转录而来不具有编码蛋白质能力的核苷酸序列,占基因组转录 RNA 的 98%^[13]。近年来,非编码 RNA 在大脑发育和功能中的作用不断被发现,在神经系统发育、记忆维持、认知学习、炎症反应、神经再生、离子通道功能改变、突触可塑性等方面发挥着重要的调节作

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82071686);四川省科技厅重点研发项目(2021YFS0093);四川大学研究生教育教学改革研究项目(GSSCU2021156);四川大学华西第二医院科研基金项目(KL115, KL072)。△ 通信作者, E-mail: gordonrachel@scu.edu.cn。

用^[14-15]。非编码 RNA 主要包括微 RNA(miRNA)、长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA)^[16]。本文将围绕癫痫、自噬、非编码 RNA 进行综述,为癫痫的预防和精准治疗提供新思路。

1 癫痫与自噬

自噬是将细胞质内错误折叠或聚集的蛋白质及异常的细胞器分解代谢的过程^[17],饥饿、氧化应激可出现病理性自噬,而病理性自噬可导致机体出现不同程度的损害,如癫痫、自身免疫性疾病、退行性病变(肝和神经)及肿瘤^[18-19]。神经元本身不能有效清除受损蛋白质、细胞器和自身的累积效应,但可以通过自噬调节 RNA、脂质、蛋白质及细胞器的分解代谢,维持神经元的正常功能和存活^[20-21]。研究发现,大脑的活动离不开自噬,自噬确保神经网络的正常工作^[22]。轴突的生长、突触前的稳定性、树突的信息输入与整合功能及海马体神经元分解代谢过程均与自噬息息相关,如轴突具有强大的调节生长能力,可以延伸下行投射神经元准确位点和终止不必要生长,该过程树突能够对受损或不再需要的内容物进行自噬回收,确保功能神经网络的成功建立^[23]。癫痫发作具有神经元过度兴奋和突触可塑性异常的特点,也表明自噬在癫痫的活动中扮演着不可或缺的角色。雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通路是一种复合物,主要包含 mTOR 复合物(mTORC)1 和 mTORC2,能够调节控制自噬、细胞生长、蛋白质及脂质合成,以响应不同的细胞生长和营养需求^[24]。mTOR 能反向调节自噬,神经系统疾病如癫痫、局灶皮质不良、结节性硬化及其他皮质畸形可以引起 mTOR 的过度激活,出现异常病理表现^[25],导致癫痫和自噬之间形成恶性循环。

2 非编码 RNA 与自噬

非编码 RNA 不参与编码蛋白质,但具有维持转录稳定性及编码蛋白质准确性的特点,可以参与自噬诱导、囊泡成核、囊泡伸长、囊泡检索和融合等多个阶段,并参与调控影响自噬诱导的上游信号通路^[26]。

miRNA 是由 20~22 个核苷酸序列组成的一类非编码 RNA,能够与信使 RNA(mRNA)紧密结合进而调节 mRNA 的翻译或降解^[26],在自噬中占据着关键地位,目前已被证明参与自噬的 miRNA 包括 miR-421^[27]、miR-101a-3p^[28]、miR-142^[29]等。miR-142 可以靶向调节自噬蛋白,影响自噬小泡的形成^[30];而 miR-142-3p 还可以同时调控 Atg16L1 的表达,影响自噬的囊泡伸长过程^[31]。总之,miRNA 既能靶向调控神经元直接影响自噬调节神经元的异常放电情况,又能和 lncRNA 及 circRNA 相结合间接调控自噬在调节神经元的异常放电情况进程。

lncRNA 是由超过 200 个核苷酸序列组成的一类非编码 RNA,可通过不同的通路参与 RNA 的剪接、染色质的重塑调节^[17]。近些年来,越来越多的证据暗示着 lncRNA 能够借助与 RNA、蛋白质及染色质的

相互作用,调节蛋白质编码基因的表达^[32]。lncRNA 表达的增加可能通过下调自噬蛋白的表达来抑制自噬,lncRNA 调节自噬蛋白 Beclin1,进而影响囊泡成核及自噬延伸过程;lncRNA MALAT1 通过抑制溶酶体融合导致自噬抑制^[32]。lncRNA 可以通过调节基因 Atg 的表达从而抑制或促进自噬,竞争性内源 RNA(ceRNA)在其中发挥着调节其稳定性的作用,进而改变 miRNA 的功能相关的自噬^[17];而自噬也可以调节 RNA 结合蛋白和非编码 RNA 的细胞内和细胞外转运。LC3 偶联系统调节 RNA 结合蛋白包装到细胞外囊泡中,Atg5 也被发现可以减少 miRNA 的核运输^[33]。

circRNA 是由真核转录中高表达的外显子逆向剪接产生的环状非编码 RNA,不具备翻译特性,能与 RNA 结合蛋白相互作用,调节其稳定性和基因转录^[33]。circRNA 在自噬降解过程中被分裂^[34],从而参与包括癫痫在内的多种神经系统疾病的发病。如 circHIPK2 抑制内源性 miR-124 活性使相应受体表达上调,导致协同调节自噬和内质网应激进而激活星形胶质细胞^[35]。

3 非编码 RNA 通过自噬调节癫痫发生、发展

首先,非编码 RNA 抑制自噬可以影响癫痫的发生、发展。GENG 等^[28]通过建立癫痫模型,发现 miR-101a-3p 可以和即刻蛋白(C-FOS)靶向结合,降低了自噬蛋白的表达,同样,模型中可以发现自噬蛋白的减少可以降低自噬的发生从而保护神经元。HE 等^[36]研究发现,在癫痫模型中 miR-223 的上调可以抑制自噬的发生。WU 等^[37]通过建立癫痫模型发现转移相关肺腺癌转录本 1(MALAT1)在癫痫中呈低表达状态,这是一种可以控制突触相关基因表达的 lncRNA, MALAT1 的下调可激活磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)信号通路调节细胞自噬蛋白,减少自噬蛋白(如 LC3 II / I、Beclin1)的表达,从而保护癫痫大鼠海马体神经元免受过度自噬;锌指蛋白反义链 1(ZFAS1)是一种非编码 RNA,其能够与 miR-421 靶向结合来调节自噬,ZFAS1 表达的上调与癫痫发病密切相关。HU 等^[27]通过建立癫痫模型,发现癫痫小鼠的组织 and 细胞 ZFAS1 可以靶向结合 miR-421,而 miR-421 的上调可激活 PI3K/Akt 通路,从而抑制癫痫海马体神经元的自噬达到海马体神经元的保护作用。但在环状 RNA 中,抑制自噬的表达可能导致炎症因子大量释放,导致神经元的损害。SHAO 等^[38]研究发现,在使用 4-氨基吡啶(4-AP)构建的癫痫模型中,4-AP 具有抑制星形胶质细胞自噬的作用,使星形胶质细胞向具有神经毒性 A1 表型极化,从而分泌大量炎症因子损害大脑神经元;同样,在癫痫模型中观察到 circ-IGFIR 的上调也可抑制自噬的表达,最终推动星形胶质细胞分泌大量的炎症因子损害神经元。

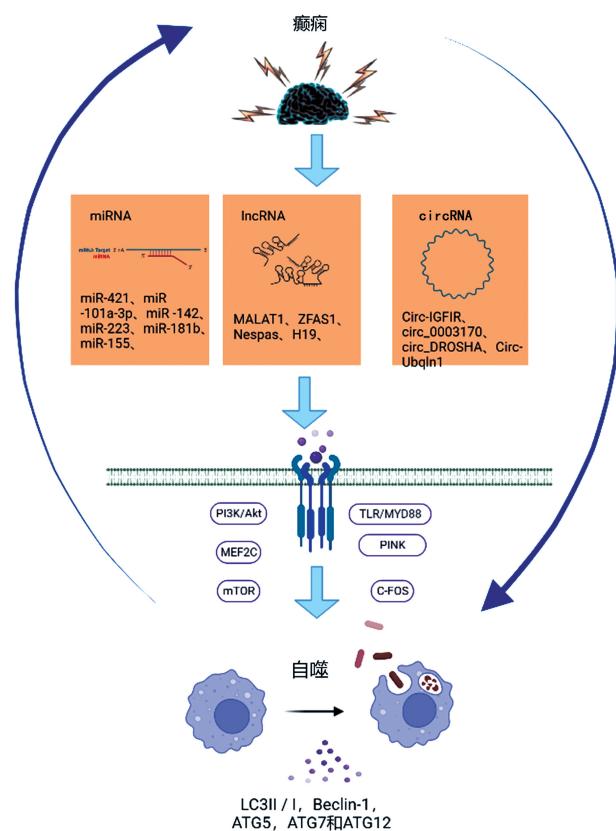
其次,非编码 RNA 促进自噬也可影响癫痫的发

生、发展。XIAO 等^[29]研究发现,癫痫中 miR-142 下调具有促进线粒体自噬的作用,并通过靶向激酶蛋白 1(PINK1)减轻癫痫大鼠的海马体损伤。胡琼文等^[39]研究发现,癫痫中 miR-137 下调可促使泛素连接酶通路开放,导致线粒体泛素连接酶蓄积增加,增加自噬在癫痫中的发生,从而减轻癫痫症状。H19 基因编码的非编码 RNA 在神经系统疾病的进程中扮演着重要角色^[40]。JU 等^[41]在海藻酸诱导的癫痫中发现 H19 基因的表达与 miR-206 呈负相关,H19 基因表达上调及 miR-206 的下调可以通过 PI3K/Akt/mTOR 通路促使自噬蛋白增加,导致自噬的发生,加重癫痫损伤,因而可以通过沉默 H19 基因抑制自噬,减轻癫痫对神经元的损伤,减少认知、学习功能的损害;lncRNA Nespas 也对癫痫有影响,其与 miR-615-3p 结合调节 26S 蛋白酶体非 ATPase 调节亚基 11(Psm11)表达,进而抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路,以实现保护癫痫海马体神经元的作用^[42]。circRNA 可以通过促进自噬调节癫痫的发生、发展。circRNA 具有 ceRNA 的生物学功能,miR-421 的聚集能够减轻细胞凋亡和自噬,促进神经元增殖,癫痫模型中 miR-421 可以与致病因子 CCL2 靶向结合,进而出现 miR-421 下调并促进细胞的自噬。CHEN 等^[43]研究发现,在颞叶癫痫中 circ_0003170 上调,而 circ_0003170 可与 miR-421 靶向结合促进 CCL2 的表达致使癫痫持续发作,加重神经元损伤。ZHENG 等^[44]研究发现,颞叶癫痫中 circ_DROSHA 下调且与 miR-106b-5p 具有靶向结合的特性,从而介导肌细胞特异性增强因子 2C (MEF2C)的表达,导致癫痫的进一步发展。

最后,非编码 RNA 还可以通过双向调控自噬来影响癫痫的发生、发展。WANG 等^[45]研究发现,miR-181b 和 TAK-242 可以明显抑制海马体中的自噬蛋白(如 LC3 II/I、Beclin-1、ATG5、ATG7、ATG12),甚至在癫痫发作后还介导海马体相关神经元的自噬,同时,miR-181b 可能通过 Toll 样受体 4 (TLR4)的负调节抑制大鼠海马体的自噬。DUAN 等^[46]研究发现,癫痫中 miR-155 过度表达加重癫痫的发生,同时 miR-155 过度表达可以抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,具备保护大脑神经元的功能。ZHU 等^[47]研究发现,癫痫中 circ-Ubqln1 具有促进 miR-155 的作用,进而控制海马体神经元的氧化应激;同样,模型中发现 circ-Ubqln1 的过表达具有抑制增殖、促进凋亡和氧化反应等效果,最终减轻了海马体神经元的损伤。

因此,目前非编码 RNA 在神经元可以通过调节自噬发展达到保护或损害神经元的作用。miRNA、lncRNA 及 circRNA 3 种非编码 RNA 均可以直接调节神经元的自噬通量、相关通路及炎症因子,影响自噬蛋白的表达以调控神经元的自噬,达到神经元保护或是损害的作用,影响大脑神经元的放电进而调控癫

痫的发生、发展,见图 1。



癫痫可以引起非编码 RNA 的变化,非编码 RNA 可以导致自噬的发生并出现相关蛋白的变化;同样,自噬也可以影响癫痫的发生,出现非编码 RNA 的变化。

图 1 非编码 RNA 调控癫痫中自噬反应研究

4 小结与展望

目前癫痫的发病机制仍不明确,癫痫的精准治疗仍处于起步阶段,随着对癫痫基因及癫痫发病过程的不断深入研究,越来越多的证据表明,非编码 RNA 中 miRNA、lncRNA 和 circRNA 通过直接或间接调控神经元进而调控癫痫中自噬的发生、发展,以增多或减少神经元的异常放电,达到调节癫痫发作的目的。因此,针对非编码 RNA 对自噬的调控可以实现对癫痫的精准治疗,这对于提升癫痫患儿的认知功能和日常生活质量具有极其重要的指导意义。然而,目前关于癫痫、自噬和非编码 RNA 的研究处于动物实验阶段,仍有许多机制尚未明确,需要更多研究探明其机制。

参考文献

- [1] FALCO-WALTER J. Epilepsy-definition, classification, pathophysiology, and epidemiology [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40(6): 617-623.
- [2] PIPER R J, RICHARDSON R M, WORRELL G, et al. Towards network-guided neuromodulation for epilepsy [J]. *Brain*, 2022, 145(10): 3347-3362.

- [3] BASTOS F, CROSS J H. Epilepsy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2020, 174: 137-158.
- [4] AUVIN S. Paediatric epilepsy and cognition[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2022, 64(12): 1444-1452.
- [5] MIZIAK B, KONARZEWSKA A, ULAMEK-KOZIOŁ M, et al. Anti-epileptogenic effects of antiepileptic drugs[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2340.
- [6] 翟娜娜, 董芳玲, 肖曙芳, 等. 儿童癫痫持续状态严重程度评分对癫痫持续状态儿童治疗结局的预测价值[J]. *重庆医学*, 2023, 52(7): 1004-1008.
- [7] 徐蓉, 宁泽淑, 康庆云, 等. 钾离子通道基因变异相关婴儿癫痫性脑病临床表型与基因变异特点分析[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(3): 196-204.
- [8] VILLASANA-SALAZAR B, VEZZANI A. Neuroinflammation microenvironment sharpens seizure circuit[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 178: 106027.
- [9] XIE G, CHEN H, HE C, et al. The dysregulation of miRNAs in epilepsy and their regulatory role in inflammation and apoptosis[J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 23(3): 287.
- [10] CHEN W, ZHANG J, ZHANG Y, et al. Pharmacological modulation of autophagy for epilepsy therapy: opportunities and obstacles[J]. *Drug Discov Today*, 2023, 28(6): 103600.
- [11] ZHU H, WANG W, LI Y. Molecular Mechanism and regulation of autophagy and its potential role in epilepsy[J]. *Cells*, 2022, 11(17): 2621.
- [12] ALI N H, AL-KURAISHY H M, AL-GAR-EEB A I, et al. Autophagy and autophagy signaling in epilepsy: possible role of autophagy activator[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 142.
- [13] GHAFOURI-FARD S, SHOOREI H, MOH-AQIQ M, et al. Exploring the role of non-coding RNAs in autophagy[J]. *Autophagy*, 2022, 18(5): 949-970.
- [14] WANG Z Y, WEN Z J, XU H M, et al. Exosomal non-coding RNAs in central nervous system diseases: biological functions and potential clinical applications[J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 1004221.
- [15] EBRAHIMI R, GOLESTANI A. The emerging role of non-coding RNAs in neuroinflammation: Implications in pathogenesis and therapeutic approaches[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(2): 1206-1224.
- [16] LEKKA E, HALL J. Non-coding RNAs in disease[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(17): 2884-2900.
- [17] YANG L, WANG H, SHEN Q, et al. Long non-coding RNAs involved in autophagy regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(10): e3073.
- [18] YU L, CHEN Y, TOOZE S A. Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms[J]. *Autophagy*, 2018, 14(2): 207-215.
- [19] KLIONSKY D J, PETRONI G, AMARAVADI R K, et al. Autophagy in major human diseases[J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863.
- [20] CRAWLEY O, GRILL B. Autophagy in axonal and presynaptic development[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 69: 139-148.
- [21] FLEMING A, BOURDENX M, FUJIMAKI M, et al. The different autophagy degradation pathways and neurodegeneration[J]. *Neuron*, 2022, 110(6): 935-966.
- [22] DENEUBOURG C, RAMM M, SMITH L J, et al. The spectrum of neurodevelopmental, neuromuscular and neurodegenerative disorders due to defective autophagy[J]. *Autophagy*, 2022, 18(3): 496-517.
- [23] TAVOSANIS G. Dendrite enlightenment[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2021, 69: 222-230.
- [24] MADAY S, HOLZBAUR E L. Compartment-specific regulation of autophagy in primary neurons[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(22): 5933-5945.
- [25] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 361-371.
- [26] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [27] HU F, SHAO L, ZHANG J, et al. Knockdown of ZFAS1 inhibits hippocampal neurons apoptosis and autophagy by activating the PI3K/Akt pathway via up-regulating miR-421 in epilepsy[J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(10): 2433-2441.
- [28] GENG J, ZHAO H, LIU X, et al. MiR-101a-3p attenuated pilocarpine-induced epilepsy by downregulating c-FOS[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(5): 1119-1128.
- [29] XIAO D, LV J, ZHENG Z, et al. Mechanisms of microRNA-142 in mitochondrial autophagy and hippocampal damage in a rat model of epilepsy

- [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(6):98.
- [30] WANG B, JI D, XING W, et al. MiR-142-3p and HMGB1 are negatively regulated in proliferation, apoptosis, migration, and autophagy of cartilage endplate cells[J]. *Cartilage*, 2021, 13 (Suppl. 2):592-603.
- [31] LU Y, GAO J, ZHANG S, et al. MiR-142-3p regulates autophagy by targeting ATG16L1 in thymic-derived regulatory T cell (tTreg)[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):290.
- [32] YAO H, HAN B, ZHANG Y, et al. Non-coding RNAs and autophagy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1206:199-220.
- [33] HAN T S, HUR K, CHO H S, et al. Epigenetic associations between lncRNA/circRNA and miRNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancers*, 2020, 12(9):2622.
- [34] HUANG R, ZHANG Y, HAN B, et al. Circular RNA HIPK2 regulates astrocyte activation via cooperation of autophagy and ER stress by targeting MIR124-2HG[J]. *Autophagy*, 2017, 13 (10):1722-1741.
- [35] LEIDAL A M, HUANG H H, MARSH T, et al. The LC3-conjugation machinery specifies the loading of RNA-binding proteins into extracellular vesicles[J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22 (2):187-199.
- [36] HE Z, CHEN H, ZHONG Y, et al. MicroRNA-223 targeting ATG16L1 affects microglial autophagy in the kainic acid model of temporal lobe epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:704550.
- [37] WU Q, YI X. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 protects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the PI3K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy[J]. *J Mol Neurosci*, 2018, 65(2):234-245.
- [38] SHAO L, JIANG G T, YANG X L, et al. Silencing of circIgf1r plays a protective role in neuronal injury via regulating astrocyte polarization during epilepsy[J]. *FASEB J*, 2021, 35(2):e21330.
- [39] 胡琼文, 李乐雯, 吴妹, 等. 微小 RNA-137 调控帕金森致病基因参与癫痫发生的作用机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(11):1209-1213.
- [40] HAN C L, GE M, LIU Y P, et al. Long non-coding RNA H19 contributes to apoptosis of hippocampal neurons by inhibiting let-7b in a rat model of temporal lobe epilepsy[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6):617.
- [41] JU H, YANG Z. H19 silencing decreases kainic acid-induced hippocampus neuron injury via activating the PI3K/Akt pathway via the H19/miR-206 axis[J]. *Exp Brain Res*, 2022, 240(7):2109-2120.
- [42] FENG H, GUI Q, WU G, et al. Long non-coding RNA Nespas inhibits apoptosis of epileptiform hippocampal neurons by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Exp Brain Res*, 2021, 398(1):112384.
- [43] CHEN F, ZHENG H, ZHANG W, et al. Circ_0003170 aggravates human hippocampal neuron injuries by regulating the miR-421/CCL2 axis in cells models of epilepsy[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2021, 40(2):115-126.
- [44] ZHENG D, LI M, LI G, et al. Circular RNA circ_DROSHA alleviates the neural damage in a cell model of temporal lobe epilepsy through regulating miR-106b-5p/MEF2C axis[J]. *Cell Signal*, 2021, 80:109901.
- [45] WANG L, SONG L F, CHEN X Y, et al. MiR-181b inhibits P38/JNK signaling pathway to attenuate autophagy and apoptosis in juvenile rats with kainic acid-induced epilepsy via targeting TLR4[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25 (1):112-122.
- [46] DUAN W, CHEN Y, WANG X R. MicroRNA-155 contributes to the occurrence of epilepsy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 42 (3):1577-1584.
- [47] ZHU Z, WANG S, CAO Q, et al. CircUBQLN1 promotes proliferation but inhibits apoptosis and oxidative stress of hippocampal neurons in epilepsy via the miR-155-mediated SOX7 up-regulation[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71 (9):1933-1943.