

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.17.038

血浆 miR-106b、miR-146a 表达水平与癫痫患儿脑电图参数、Th17 细胞和凋亡分子的相关性分析 *

赵秀英¹ 符之富¹ 阙利双¹ 符宗军² 李文华³

(1 海南省人民医院 / 海南医学院附属海南医院儿童康复科 海南 海口 570311;

2 海南省人民医院 / 海南医学院附属海南医院神经内科 海南 海口 570311; 3. 海南医学院研究生院 海南 海口 570203)

摘要 目的: 分析血浆 miR-106b、miR-146a 表达特点及其与脑电图参数、辅助性 T 细胞 17(Th17)和凋亡分子的相关性以及诊断癫痫的价值。**方法:** 选择 2018 年 1 月至 2020 年 10 月我院收治的癫痫患儿 75 例作为癫痫组, 检测受试者血浆 miR-106b、miR-146a 表达, 外周血 Th17 细胞占比、血清 B 细胞淋巴瘤 / 白血病-1(Bcl-1)、BCL2-Associated X 蛋白(Bax)、Survivin、半胱氨酸天冬酰胺酶(Caspase-3)水平和脑电图参数 α 、 β 、 δ 、 θ 波功率。分析 miR-106b、miR-146a 与 Th17 细胞占比、Bcl-1、Bax、Survivin、Caspase-3 以及 α 、 β 、 δ 、 θ 波功率的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-106b、miR-146a 诊断癫痫的价值。**结果:** 癫痫组血浆 miR-106b、miR-146a 表达、Th17 细胞占比、Bax、Caspase-3 水平高于对照组($P<0.05$), α 波功率、 θ 波功率、Bcl-1、Survivin 水平低于对照组($P<0.05$)。miR-106b、miR-146a 表达与 Th17 细胞占比、Bax、Caspase-3 呈正相关($P<0.05$), 与 α 波功率、 θ 波功率、Bcl-1、Survivin 呈负相关($P<0.05$)。联合 miR-106b 和 miR-146a 诊断癫痫的曲线下面积(AUC)为 0.975, 高于单独 miR-106b 和 miR-146a 诊断的 0.884、0.835。**结论:** 癫痫患儿血浆 miR-146a、miR-106b 表达增高, miR-146a、miR-106b 高表达与脑电图异常、Th17 细胞功能障碍以及神经细胞凋亡有关, miR-146a、miR-106b 有望成为癫痫诊断的新生物学标志物。

关键词: 癫痫; 脑电图; 辅助性 T 细胞 17; 细胞凋亡; miR-106b; miR-146a

中图分类号: R742.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)17-3378-05

Correlation Analysis of Plasma miR-106b and miR-146a Expression Levels with Electroencephalogram Parameters, Th17 Cells and Apoptotic Molecules in Children with Epilepsy*

ZHAO Xiu-ying¹, FU Zhi-fu¹, QUE Li-shuang¹, FU Zong-jun², LI Wen-hua³

(1 Department of Children's Rehabilitation, Hainan Provincial People's Hospital/Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570311, China; 2 Department of Internal Medicine-Neurology, Hainan Provincial People's Hospital/Hainan Hospital

Affiliated to Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570311, China;

3 Graduate School of Hainan Medical College, Haikou, Hainan, 570203, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the expression characteristics of plasma miR-106b and miR-146a, and to analyze the correlation between miR-106b and miR-146a and electroencephalogram parameters, helper T cell 17(Th17) and apoptosis molecules, as well as their diagnostic value in epilepsy. **Methods:** A total of 75 children with epilepsy admitted to our hospital from January 2018 to October 2020 were selected as the epilepsy group. The expression of plasma miR-106b and miR-146a of the subjects were detected, the proportion of Th17 cells in peripheral blood, the levels of serum B-cell lymphoma / leukemia-1 (Bcl-1), BCL2-Associated X protein (Bax), Survivin, cysteine asparaginase (Caspase-3) and electroencephalogram parameters α , β , δ , θ wave power were measured. The correlation between miR-106b, miR-146a and the proportion of Th17 cells, Bcl-1, Bax, Survivin, Caspase-3, α , β , δ , θ wave power were analyzed. The value of miR-106b and miR-146a in the diagnosis of epilepsy was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The expressions of plasma miR-106b and miR-146a, the proportion of Th17 cells, the levels of serum Bax and Caspase-3 in epilepsy group were higher than those in control group ($P<0.05$), and the α wave power, θ wave power, the levels of Bcl-1 and Survivin were lower than those in control group($P<0.05$). The expression of miR-106b and miR-146a were positively correlated with the proportion of Th17 cells, Bax and Caspase-3($P<0.05$), and negatively correlated with α wave power, θ wave power, Bcl-1 and Survivin($P<0.05$). The area under curve(AUC) of combined miR-106b and miR-146a in the diagnosis of epilepsy was 0.975, which was higher than that of 0.884 and 0.835 of miR-106b and miR-146a alone. **Conclusion:** The expression of plasma miR-146a and miR-106b of children with epilepsy is increased, and the high expression of miR-146a and miR-106b are related to abnormal electroencephalogram, Th17 cell dysfunction and nerve cell apoptosis, miR-146a and miR-106b are expected to be new biomarkers for the diagnosis of epilepsy.

* 基金项目: 海南省卫生计生行业科研项目(16A200041)

作者简介: 赵秀英(1978-), 女, 硕士, 副主任医师, 从事小儿神经系统疾病方面的研究, E-mail: zxydoctor12@163.com

(收稿日期: 2021-03-03 接受日期: 2021-03-27)

Key words: Epilepsy; Electroencephalogram; Helper T cell 17; Apoptosis; miR-106 b; miR-146a

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

Article ID: 1673-6273(2021)17-3378-05

前言

癫痫是儿童常见的慢性神经系统疾病,由局部神经元异常放电引起,可导致短暂的神经功能障碍^[1]和海马神经元细胞凋亡^[2],随着癫痫发作次数的增加,可出现认知功能受损,影响患儿神经系统发育。炎症反应、免疫功能紊乱与癫痫的发生发展密切相关,T淋巴细胞亚群紊乱,辅助性T细胞17(Th17)/调节性T细胞(Treg)失衡,Th17偏移可引起过度炎症反应,导致神经细胞损伤,促使癫痫进展^[3,4]。微小RNAs(miRNAs)是一类小分子非编码RNA,可调节靶向mRNA的稳定性和转译,参与炎症反应调控^[5]以及CD4⁺T淋巴细胞向不同淋巴细胞亚群分化过程^[6]。miR-106b是星形胶质细胞免疫应答和炎症反应的关键调节剂,在癫痫儿童中呈高表达,经临床治疗后表达明显下降,有望成为癫痫诊断的无创生物学标志物^[7]。miR-146a是核转录因子- κ B(NF- κ B)依赖的调节炎症反应的miRNA,在炎症细胞因子刺激下miR-146a表达上调,miR-146a通过抑制促使促炎因子释放的两个潜在靶点-肿瘤坏死因子相关受体6(TRAF6)和白介素1受体相关激酶2(IRAK2)的表达,下调NF- κ B活性,抑制炎症反应^[8],miR-146a基因多态性与癫痫易感有关^[9,10]。现分析miR-106b、miR-146a在癫痫患儿中表达特点及其与脑电图参数、Th17细胞和凋亡分子的相关性以及诊断癫痫的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2018年1月至2020年10月我院收治的癫痫患儿75例作为癫痫组,(1)纳入标准:①症状学和头皮视频脑电图提示为癫痫,符合癫痫诊断和分类标准^[11];②年龄12周岁以下;(2)排除标准:①合并颅脑损伤;②合并急慢性感染、炎症性疾病、免疫性疾病。其中男45例,女30例,年龄3~8岁,平均(5.64 $\pm$ 2.07)岁,病程0.3~3年,平均(2.13 $\pm$ 0.49)年;癫痫家族史21例;发作类型:单纯部分性发作21例,复杂部分性发作38例,复杂部分性发作继发全面性强直-阵挛发作16例。另选择同期于我院体检的健康儿童63例为对照组,男38例,女25例,年龄2~9(5.04 $\pm$ 2.74)岁。2组性别比例、年龄均衡性良好($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得我院伦理委员会批准,受试儿童监护人均知情同意签署同意书。

1.2 观测指标与方法

1.2.1 miR-106b、miR-146a表达、Th17细胞、血清凋亡分子检测 患儿入院后24h内、对照组体检当日清晨采集外周静脉血6mL,平均注入2干燥试管和1个抗凝试管。取1个干燥试管血液直接离心,检测血浆miR-106b、miR-146a表达;取血浆加入TRIzol试剂,严格按照说明书流程操作提取总RNA,M-MLV逆转录酶将A260/A280比值(1.8~2.0)的RNA样品转录为cDNA。引物序列:miR-106b上游:5'TGCCTCCT-CATTGT-CTTCA3',下游:5'GCCATCTCAAATACCTCCC3'。miR-146a上游:5'UGAGAACUGAAUCCAUUGGGU3',下

游:5'AA CCAUG GAA UUC AGU UCU CA3'。 β -actin上游:5'TGTCCACCTTCCAGCAGATGT3',下游:5'GCTCAGTAAC-AGTCCGCCTAGA3'。上述引物合成及序列测定由上海基康公司完成。反应体系共25 μ L,包括上下游引物10 μ mol/L各1 μ L,Taq PCR Master Mix(2 $\times$)12.5 μ L,dNTP1.6 μ L,Taq DNA聚合酶1 μ L,缓冲液7.9 μ L。反应条件:92 $^{\circ}$ C预变性20s,96 $^{\circ}$ C变性2s,85 $^{\circ}$ C延伸20s,80 $^{\circ}$ C退火6s,共30个循环。75 $^{\circ}$ C读取荧光,构建溶解曲线。以 β -actin为内参,CFX96实时荧光PCR仪采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算miR-106b、miR-146a相对表达量,取3次平行试验的平均值。 $\Delta\Delta Ct$ miR-106b= ΔCt miR-106b - ΔCt β -actin snRNA, $\Delta\Delta Ct$ miR-146a= ΔCt miR-146a - ΔCt β -actin snRNA。

1.2.2 血清凋亡分子、Th17细胞检测 (1)血清凋亡分子:取另一个干燥试管血标本待血液凝固后离心取血清,采用FLU-Ostar Omega全自动多功能酶标仪(德国BMG LABTECH公司)运用酶联免疫吸附试验检测血清凋亡分子水平,包括B细胞淋巴瘤/白血病-1(Bcl-1)、BCL2-Associated X的蛋白(Bax)、Survivin、半胱氨酸天冬氨酸酶(Caspase-3),试剂盒购自上海酶联生物科技公司。(2)Th17细胞:取抗凝试管血液混匀后加入RPMI-1640培养液(购自杭州吉诺生物医药技术有限公司)100 μ L混匀,置入含5%CO₂培养箱内37 $^{\circ}$ C温度下培养5h;取出后加入CD4单克隆抗体、CD3单克隆抗体(购自武汉艾美捷科技有限公司),避光孵育30min后加入红细胞裂解液(RBC Lysis Buffer,10 $\times$)2mL混匀再孵育10min,离心弃上清,磷酸盐缓冲液2mL洗涤,重复上述离心洗涤一次,加入PBS液500 μ L重悬细胞,制成密度 1×10^4 个/mL的外周血单个核细胞液悬液,EPICS-XL流式细胞仪检测Th17细胞比例。

1.2.3 脑电图检测 检查前一天停用镇静催眠药,采用美国Nicolet全数字化视频脑电图仪,国际标准10-20系统安装头皮电极,1个心电电极,4个肌电电极。检查过程中,待基线平稳1min后进行闪光刺激(3次,单次3s、每次间隔10s)、过度呼吸诱发试验(呼吸频率15~20次/min,时间3min),两个试验间隔1min,记录速度30mm/s,描记时间>20min。过度呼吸诱发试验无法配合者,口唇前放置纸片,嘱患儿吹纸片测试。记录脑电信号中 α 、 β 、 δ 、 θ 波功率。

1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据分析。正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示组间比较采用Student-t检验;计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。Pearson相关系数分析miR-106b、miR-146a与脑电图参数、Th17细胞占比、血清凋亡分子之间的相关性,绘制miR-106b、miR-146a的受试者工作特征(ROC)曲线判定诊断癫痫的价值。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血浆miR-106b、miR-146a表达及脑电图参数比较

癫痫组血浆miR-106b、miR-146a表达高于对照组($P<0.05$);癫痫组 α 波功率、 θ 波功率低于对照组($P<0.05$), β 波功率、 δ 波功率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表 1 两组血浆 miR-106b、miR-146a 表达及脑电图参数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of plasma miR-106b, miR-146a expression and electroencephalogram parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	miR-106b	miR-146a	α wave power	β wave power	δ wave power	θ wave power
Epilepsy group	75	1.52 $\pm$ 0.32	1.20 $\pm$ 0.28	26.35 $\pm$ 3.13	11.43 $\pm$ 2.62	13.65 $\pm$ 1.79	23.65 $\pm$ 3.19
Control group	63	1.09 $\pm$ 0.25	0.69 $\pm$ 0.12	34.13 $\pm$ 4.56	11.65 $\pm$ 2.95	13.92 $\pm$ 1.96	30.25 $\pm$ 3.54
t		6.878	11.912	10.155	0.464	0.939	11.432
P		0.000	0.000	0.000	0.644	0.349	0.000

2.2 血清凋亡分子、Th17 细胞比较

于对照组, Bcl-1、Survivin 水平低于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

癫痫组血清凋亡分子 Bax、Caspase-3 及 Th17 细胞占比高

表 2 Th17 细胞占比、血清凋亡分子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The proportion of Th17 cells and the level of serum apoptotic molecules ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Bcl-1 (ng/mL)	Bax (ng/mL)	Survivin (ng/mL)	Caspase-3 (pg/mL)	The proportion of Th17 cells (%)
Epilepsy group	75	20.35 $\pm$ 4.31	13.52 $\pm$ 2.69	7.95 $\pm$ 1.42	12.05 $\pm$ 2.37	4.02 $\pm$ 0.95
Control group	63	29.33 $\pm$ 5.91	10.05 $\pm$ 2.35	10.39 $\pm$ 2.11	9.48 $\pm$ 2.06	1.62 $\pm$ 0.20
t		7.616	4.912	5.180	4.652	9.720
P		0.000	0.000	0.001	0.000	0.000

2.3 miR-106b、miR-146a 与脑电图参数、Th17 细胞占比、血清凋亡分子的相关性分析

pase-3 呈正相关($P < 0.05$), 与 α 波功率、 θ 波功率、Bcl-1、Survivin 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 β 波功率、 δ 波功率无关 ($P > 0.05$), 见表 3。

miR-106b、miR-146a 表达与 Th17 细胞占比、Bax、Cas-

表 3 miR-106b、miR-146a 与脑电图参数、Th17 细胞占比、血清凋亡分子的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of miR-106b and miR-146a with electroencephalogram parameters, proportion of Th17 cells and serum apoptotic molecules

Indexes	miR-106b		miR-146a	
	r	P	r	P
The proportion of Th17 cells	0.436	0.011	0.442	0.009
α wave power	-0.539	0.000	-0.491	0.002
β wave power	0.192	0.625	0.185	0.721
δ wave power	0.114	0.927	0.136	0.849
θ wave power	-0.412	0.017	-0.445	0.007
Bcl-1	-0.531	0.000	-0.507	0.000
Bax	0.507	0.000	0.438	0.010
Survivin	-0.518	0.000	-0.534	0.000
Caspase-3	0.607	0.000	0.598	0.000

2.4 miR-106b、miR-146a 诊断癫痫的价值

AUC 分别为 0.884、0.835、0.975, 二者联合高于单独 miR-106b 和 miR-146a 诊断癫痫价值, 见表 4。

ROC 曲线分析 miR-106b、miR-146a 及二者联合诊断癫痫

表 4 miR-106b、miR-146a 诊断癫痫的效能分析

Table 4 Efficacy analysis of miR-106b and miR-146a in the diagnosis of epilepsy

Indexes	AUC (95%CI)	cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index
miR-106b	0.884 (0.829~0.939)	1.31	69.33	71.43	0.41
miR-146a	0.835 (0.769~0.902)	0.92	66.67	73.02	0.40
Combination	0.975 (0.955~0.984)		92.00	92.06	0.84

3 讨论

癫痫是神经元突发性、间歇性、痫样放电导致的脑短暂功能障碍性中枢神经系统疾病,以反复异常放电为特征^[12]。癫痫的发生与神经组织微环境中持续强烈的炎症状态有关,神经炎症反应可诱发颞叶、颞叶皮质发育不良,导致神经元细胞凋亡,诱导癫痫发作^[13]。淋巴细胞是刺激炎症反应及调节免疫应答的重要效应器,Th17细胞由CD4⁺T淋巴细胞在白介素-6、白介素-23诱导下分化而来,主要分泌白介素-17、白介素-22等促炎因子,引起自身免疫紊乱和炎症反应^[14,15]。有研究证明miRNA是神经炎症反应中的关键调节剂,在介导胶质细胞的炎症反应中起关键作用^[16]。

miR-106b属于miR-17家族,位于5号染色体上MCM7基因的第13个内含子,可调控多种细胞因子表达,具有调控细胞自噬、凋亡以及免疫反应等作用^[17]。现有研究发现miR-106b是神经炎症反应和神经元凋亡调控基因,miR-106b高表达与孤独症谱系障碍患儿神经系统炎症反应加剧有关^[18],miR-106b通过靶向调节B细胞转位基因3的表达,影响细胞增殖和凋亡^[19]。目前miR-106b在癫痫中的相关报道十分少见,本研究发现癫痫组血浆miR-106b表达较对照组明显增高,全基因组miRNA表达谱检测也发现miR-106b在癫痫中表达上调^[20],说明miR-106b可能参与癫痫发病机制。进一步分析发现miR-106b表达与Th17细胞、凋亡分子、脑电图参数均存在相关性,说明miR-106b可能通过负向调控Th17细胞活性,导致免疫系统紊乱,介导神经组织炎症反应,促使神经细胞凋亡,导致局部神经组织异常放电,诱发癫痫发病。De Santis G等人^[21]发现miR-106b通过调节转化生长因子- β 信号通路参与Treg细胞分化和成熟调节,miR-106b表达异常可能导致Treg活性异常。提示miR-106b可能通过调节Treg间接调控Th17细胞功能,参与癫痫免疫系统失衡过程。桂连等人^[22]miR-106b通过间接靶向核心亚基基因增强子的人同源基因2表达调控Caspase-3表达,调控细胞增殖和凋亡。本研究ROC分析结果显示miR-106b诊断癫痫的AUC为0.884,Wang J等人^[20]发现miR-106b诊断癫痫的AUC为0.882,与本研究结果接近,提示miR-106b在癫痫患儿中具有一定诊断价值,有望成为癫痫早期识别的生物学指标。

miR-146a是TLR信号通路的一个强有力的负调控因子,具有显著抗炎、抗氧化作用。miR-146a过表达可提高ErbB4的表达,降低TRAF6、白介素1受体相关激酶1、Caspase-3表达以及NF- κ B活性,减少促炎因子释放以及活性氧的产生,促使细胞存活^[23]。miR-146a表达缺失可加重糖尿病患者坐骨神经炎症反应,导致糖尿病周围神经病变^[24]。本研究观察癫痫组血浆miR-146a表达升高,Elnady HG等人^[25]报道同样显示癫痫患儿血浆miR-146a表达高于对照组,提示miR-146a参与癫痫发病过程。进一步分析发现miR-146a过表达与Th17过度活化,神经细胞凋亡以及脑电图异常程度加重有关。在神经炎症状态下,Th17细胞分化增加,神经炎症反应越重,神经细胞凋亡增加,miR-146a表达升高以抑制促炎因子释放,控制炎症反应。Deng等^[26]同样指出miR-146a表达可能通过NF- κ B信号通路降低p-糖蛋白表达,抑制癫痫持续状态。miR-146a是免疫反

应的关键调节剂,Li等人^[27]指出miR-146a可通过抑制T细胞分泌白介素-6和白介素-21,抑制Th17分化,推测miR-146a通过调控Th17分化参与癫痫患儿免疫系统紊乱和神经炎症过程。动物研究显示miR-146a过表达可靶向负调控TRAF6抑制缺血性脑卒中小鼠神经元凋亡^[28]。本研究ROC分析结果显示miR-146a具有诊断癫痫的价值,但仍存在灵敏度和特异度不足的弊端,鉴于此本研究联合miR-146a、miR-106b诊断癫痫,结果提高了诊断效能,提示两项指标均增高可能预示着更高的癫痫发病风险,对临床更具警示价值。

综上所述,癫痫患儿血浆miR-146a、miR-106b表达增高,miR-146a、miR-106b高表达与 α 波功率、 θ 波功率下降、Th17细胞占比升高、促细胞凋亡蛋白高表达有关,miR-146a、miR-106b可能通过调控Th17细胞分化介导免疫功能障碍和神经炎症反应,促使神经细胞凋亡和癫痫发作。miR-146a、miR-106b在癫痫诊断方面具有较高价值,联合miR-146a、miR-106b可提高癫痫诊断的效能。

参考文献(References)

- [1] 李亚军, 谢鹏. 癫痫与心脏自主神经功能障碍[J]. 中国临床康复, 2006, 10(24): 148-149
- [2] Wu Q, Yi X. Down-regulation of long noncoding RNA MALA Tlprotects hippocampal neurons against excessive autophagy and apoptosis via the P13K/Akt signaling pathway in rats with epilepsy[J]. J Mol Neurosci, 2018, 65(2): 234-245
- [3] Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy[J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 144
- [4] 杨友高, 冉晓刚, 郑维军, 等. 癫痫患者外周血T淋巴细胞水平变化及意义[J]. 中国临床研究, 2017, 30(12): 1621-1623
- [5] 杨霞虹, 刘涛. 血清miRNA-21在炎症性疾病中的应用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2020, 14(1): 71-75
- [6] Wang D, Tang M, Zong P, et al. MiRNA-155 Regulates the Th17/Treg Ratio by Targeting SOCS1 in Severe Acute Pancreatitis[J]. Front Physiol, 2018, 9(15): 686
- [7] Zhao J, Sang Y, Zhang Y, et al. Efficacy of levetiracetam combined with sodium valproate on pediatric epilepsy and its effect on serum miR-106b in children[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(6): 4436-4442
- [8] Jiang W, Kong L, Ni Q, et al. miR-146a ameliorates liver ischemia/reperfusion injury by suppressing IRAK1 and TRAF6[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101530
- [9] 尹晓刚, 张辉芳, 李富强. miR-146a基因单核苷酸多态性位点多态性与老年癫痫易感性的相关性及其作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(6): 1416-1418
- [10] Ma Y. The Challenge of microRNA as a Biomarker of Epilepsy[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(1): 37-42
- [11] Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. The new definition and classification of seizures and epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2018, 139(7): 73-79
- [12] Goeden M, Bansal LR. Subclinical Rhythmic EEG Discharge of Adult (SREDA) in a Child With Generalized Epilepsy and Literature Review of SREDA in Children[J]. J Clin Neurophysiol, 2018, 35(3): 270-272
- [13] 王诚, 乔志立, 周焜, 等. 不同术式对颞叶癫痫患者术后认知功能、记忆能力以及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20

- (11): 2135-2138, 2147
- [14] Kmiołek T, Rzeszutarska E, Wajda A, et al. The Interplay between Transcriptional Factors and MicroRNAs as an Important Factor for Th17/Treg Balance in RA Patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7169
- [15] Eyerich K, Dimartino V, Cavani A. IL-17 and IL-22 in immunity: Driving protection and pathology [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(4): 607-614
- [16] Gayen M, Bhomia M, Balakathiresan N, et al. Exosomal MicroRNAs Released by Activated Astrocytes as Potential Neuroinflammatory Biomarkers[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2312
- [17] 桂连.miR-106b 的免疫调节及其与自噬和凋亡关系的研究进展 [J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(11): 1530-1534
- [18] 董静怡, 杜文冉, 崔立华, 等. 孤独症谱系障碍儿童血清 miR-106b 表达及其与炎症因子的相关性分析 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2020, 28(6): 773-776
- [19] 史文博, 王雪, 陈智伟. MiR-106 b 通过靶向 BTG3 调控非小细胞肺癌的增殖与细胞凋亡 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(4): 431-436
- [20] Wang J, Yu JT, Tan L, et al. Genome-wide circulating microRNA expression profiling indicates biomarkers for epilepsy[J]. *Sci Rep*, 2015, 5(9): 9522
- [21] De Santis G, Ferracin M, Biondani A, et al. Granieri Altered miRNA expression in T regulatory cells in course of multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol*, 2010, 226(1-2): 165-171
- [22] 桂连, 张倩倩, 蔡燕, 等. miR-106b 及 EZH2 对 HepG2 细胞生长的影响及机制[J]. *热带医学杂志*, 2017, 17(10): 1279-1284
- [23] An R, Feng J, Xi C, et al. miR-146a Attenuates Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction by Suppressing IRAK1 and TRAF6 via Targeting ErbB4 Expression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(10): 7163057
- [24] 王国凤, 徐宁, 杨涛. 外周血单个核细胞 miR-146 a 在 2 型糖尿病周围神经病变发病机制中的作用 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(7): 552-555
- [25] Elnady HG, Abdelmoneam N, Eissa E, et al. MicroRNAs as Potential Biomarkers for Childhood Epilepsy [J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(23): 3965-3969
- [26] Deng X, Shao Y, Xie Y, et al. MicroRNA-146a-5p Downregulates the Expression of P-Glycoprotein in Rats with Lithium-Pilocarpine-Induced Status Epilepticus [J]. *Biol Pharm Bull*, 2019, 42(5): 744-750
- [27] Li B, Wang X, Choi IY, et al. miR-146a modulates autoreactive Th17 cell differentiation and regulates organ-specific autoimmunity [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(10): 3702-3716
- [28] 杜赞, 张桂莲, 吴海琴, 等. miR-146a-5p 靶向肿瘤坏死因子受体相关因子 6 抑制缺血性脑卒中神经元凋亡和自噬[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(5): 487-497

(上接第 3358 页)

- [26] 李维, 母其文, 张福洲, 等. 高分辨 3.0T 磁共振评估直肠癌术前环周切缘有无累及的前瞻性研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(17): 2765-2760
- [27] Chen J, Chen Y, Zheng D, et al. Pretreatment MR-Based Radiomics Signature as Potential Imaging Biomarker for Assessing the Expression of Topoisomerase II alpha (TOPO-II α) in Rectal Cancer [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 51(6): 1881-1889
- [28] Delli Pizzi A, Cianci R, Genovesi D, et al. Performance of diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3.0T for early assessment of tumor response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2018, 43(9): 2221-2230
- [29] 李梦蕾, 张敬, 淡一波, 等. 术前预测结直肠癌淋巴结转移的临床 - 影像组学列线图的建立和验证 [J]. *中国癌症杂志*, 2020, 30(1): 49-56
- [30] 刘立艳, 刘佳宝, 吕晗, 等. MRI 检出的壁外血管侵犯对直肠癌区域淋巴结转移的预测价值研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2020, 36(1): 57-60