

· 癫痫专题 ·

癫痫与肠道菌群的相互作用及其临床意义

马飞 李致文 张琴琴

054000 邢台市中心医院神经内科

通信作者: 马飞, Email: 1589131011@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.04.006

【摘要】 肠道菌群在癫痫的发病、治疗和预后中扮演重要角色。肠道菌群通过肠-脑轴可能影响癫痫的发生发展,癫痫患者肠道菌群失衡与疾病发作频率、严重程度和药物反应性相关。调节肠道菌群,如通过药物、饮食或益生菌,可能改善癫痫治疗效果。肠道菌群在癫痫管理中的应用还在探索中,需进一步明确两者作用机制,以实现癫痫的个性化治疗。故本文对肠道菌群与癫痫关系、相互作用机制等方面综述,以期探索癫痫与肠道菌群之间相互作用提供新的见解。

【关键词】 癫痫; 肠道菌群; 肠-脑轴; 治疗策略; 诊断标志物; 综述

基金项目: 邢台市重点研发计划自筹项目(2024ZC207)

Epilepsy and gut microbiome: interactions and clinical significance Ma Fei, Li Zhiwen, Zhang Qinqin

Department of Neurology, Xingtai Central Hospital, Xingtai 054000, China

Corresponding author: Ma Fei, Email: 1589131011@qq.com

【Abstract】 The gut microbiota plays a crucial role in the onset, treatment, and prognosis of epilepsy. The gut microbiota may influence the onset and progression of epilepsy via the gut-brain axis. The imbalance of gut microbiota in patients with epilepsy is associated with the frequency, severity, and drug responsiveness of seizures. Modulating gut microbiota, such as through drugs, diet or probiotics, may improve the treatment effect of epilepsy. The application of gut microbiota in epilepsy management is still under exploration. Future research needs to further clarify the mechanism of action of both to achieve personalized treatment of epilepsy. This article summarizes and discusses the relationship between gut microbiota and epilepsy, as well as the mechanisms of interaction, with a view to providing new insights into the interaction between epilepsy and gut microbiota.

【Key words】 Epilepsy; Gut microbiome; Brain-gut axis; Treatment strategies; Diagnostic markers; Review

Fund program: Key Research and Development Plan Self-Financed Project of Xingtai City (2024ZC207)

癫痫作为一种常见的慢性脑部疾病,不仅给患者的生活带来严重困扰,也是全球公共卫生问题之一。癫痫可发病于任何年龄段。据不完全统计,癫痫影响了全球超过 7 000 万人,中国的发病率为 5%~7%,每年有 40 万~60 万人被新确诊为癫痫^[1-3]。随着科技的发展,癫痫的发病机制已被逐步揭示,但其复杂性使得许多患者仍难以通过常规治疗获得有效控制^[4]。近年来,肠道菌群与人体健康之间的密切联系得到广泛认可,肠道菌群与远端器官之间的联系,特别是肠道菌群对中枢神经系统的影响,为癫痫的新治疗途径提供了可能性与发展曙光^[5]。本文对肠道菌群与癫痫关系、相互作用机制等方面综述,以期探索癫痫与肠道菌群之间相互作用提供新的见解。

一、癫痫与肠道菌群概述

1. 癫痫的概述: 癫痫是一种由大脑神经元异常放电引起的慢性神经系统疾病,其特征是反复的癫痫发作,临床表现多样,包括短暂的意识丧失、运动、感觉、自主神经、知觉、情感、认知及行为等障碍^[1],具有反复性和短暂性等特点。癫痫的发病机制复杂,包括结构性、遗传、免疫、感染、代谢性及未知等因素^[6]。尽管临床上常用的抗癫痫药物可在一定程度上控制病情,但约 30% 的癫痫患者仍表现为难治性癫痫,即常规抗癫痫药物治疗无效^[2],同时药物治疗的不良反应显著,常引起多器官相关并发症。治疗癫痫的其他方法,包括但不限于手术、生酮饮食和深部脑刺激等。然而,由于缺乏令人满意的控制癫痫发作和避免抗癫痫药物相关的不良反应的手

段,故研究寻找更安全有效的治疗方法以减轻癫痫发作成为研究热点。癫痫的病理生理机制涉及广泛的神经生物学问题,核心问题是大脑神经元异常同步放电导致的短暂脑功能异常^[7]。神经元之间的传导失衡,特别是兴奋性与抑制性神经递质之间的不平衡,被认为是癫痫发作的主要原因之一^[8]。此外,神经炎症、神经细胞损伤和修复,以及与遗传因素相关的蛋白通道病变等也在癫痫的发展中发挥关键作用^[9-10]。癫痫发病机制复杂,不仅仅是单一因素作用的结果,而是多种因素相互作用的综合体现。

2. 肠道菌群的基本概念: 肠道菌群是指定植在人体肠道内并长期与人体相互依存的细菌群落,包括细菌、病毒、真菌等多种微生物^[10-11]。这些肠道微生物不仅参与食物消化、营养吸收,还对宿主的免疫力、代谢途径以及大脑功能和行为有着重要影响。

3. 癫痫与肠道菌群相互作用的研究进展: 癫痫患者常有胃肠道不适,炎性肠病等相关易感性。研究表明,肠道菌群的组成和功能在癫痫发作和进展中或许扮演着关键角色。一方面,肠道菌群通过肠-脑轴直接影响中枢神经系统的稳定性,进而影响癫痫的发作^[5-6,9]。例如,某些肠道微生物可以产生影响神经递质的代谢产物,从而间接调节脑部的神经兴奋和抑制之间的平衡。Olson 等^[12]发现嗜黏杆菌和拟芽孢杆菌的定植可以改变血清和肠腔中的氨基酸水平,从而调节海马中与癫痫发作相关的神经递质水平,如 GABA 和谷氨酸,从而为小鼠提供抗癫痫的保护性作用。另一方面,癫痫及其治疗(如长期应用抗癫痫药物)可能改变肠道菌群的组成^[13],这种改变反过来又可能通过影响药物的代谢或激发免疫反应,影响癫痫的治疗效果以至于影响患者的生活质量。此外,一些初步的临床和动物实验研究已经表明,通过调节肠道菌群(如使用益生菌或进行粪便移植)可能对难治性癫痫患者产生积极的治疗效果^[14-15]。尽管目前关于肠道菌群与癫痫相互作用的研究仍处于早期阶段,但这为开发新的癫痫治疗方法提供了创新性的思路和潜在的治疗靶点。

二、癫痫患者肠道菌群的特点

1. 癫痫患者肠道菌群组成的变化: 多项研究表明,癫痫患者的肠道菌群构成与健康人群存在显著差异。具体来说,癫痫患者肠道菌群多样性降低,某些益生菌群如乳杆菌和双歧杆菌的比例减少,而一些可能导致炎症的菌群比例增加^[16]。例如,癫痫患儿与健康儿童相比,肠道中的厚壁菌门和拟杆菌门菌群丰度显著不同,这可能与癫痫的发生发展有关^[17-18]。此外,高原环境中的癫痫患者肠道菌群组

成与普通地区的癫痫患者也显示出明显差异,表明环境因素也可能影响肠道菌群的组成^[19]。临床证据表明,健康对照和癫痫患者之间的肠道菌群丰度存在相当大的差异。放线菌门、厚壁菌门和拟杆菌门在健康对照患者中的丰度相对高于癫痫患者,而梭杆菌门的丰度则相反。Peng 等^[20]研究认为,在药物难治性癫痫中,厚壁菌门和疣微菌门的数量相对较高,而拟杆菌门的数量相对较低。此外,厚壁菌门和变形菌门在儿童难治性癫痫患者中占主导地位^[21]。Gong 等^[22]研究发现,难治性癫痫患儿放线菌门(包括厌氧菌属、拟杆菌属、肠球菌属、蓝杆菌属和双歧杆菌属)的丰度相对较高。

肠道菌群基因的改变在癫痫的发病机制中起着重要作用。变形菌门下的弯曲杆菌可引起肠道炎症和癫痫。Ruminococcus(厚壁菌门)升高谷氨酸水平^[23],降低血液中血清素水平^[1],这是癫痫的病理标志物^[20, 24-25]。上述证据表明,厚壁菌门的增加及放线菌门和拟杆菌门的减少与癫痫有关^[25]。

2. 肠道菌群失衡与癫痫发作的关联性: 肠道菌群的失衡不仅与癫痫的发生有关,还可能影响癫痫的发作频率和严重程度。研究指出,肠道菌群通过肠-脑轴双向调控通路影响大脑发育和功能,肠道微生物的失衡可能通过多种途径促进癫痫发作,包括影响免疫反应、神经内分泌系统以及直接影响神经递质平衡^[9, 11]。一些研究发现,特定类型的癫痫发作形式,如药物难治性癫痫,与特定的肠道菌群失衡模式有关,药物难治性癫痫患者的肠道微生物组成发生了变化。如与对照组相比,药物难治性癫痫患者肠道菌群 α 多样性增加,厚壁菌门和其他罕见微生物群的丰度增加,双歧杆菌和乳酸杆菌更少。而双歧杆菌和乳酸杆菌的代谢物与 GABA 合成增加有关,表明肠道细菌在癫痫患者中的作用。同时从症状上看,生酮饮食和改良的阿特金斯饮食可以减少这种患者的癫痫发作^[18, 26]。因此,肠道菌群的特定组成模式有望成为辅助诊断癫痫的生物标志物。一些初步的研究已经发现,与健康人群相比,癫痫患者肠道中的微生物组成存在显著差异,这为癫痫的非侵入性辅助诊断提供了可能^[27-28]。

随着肠道微生物组研究技术的进步,科学家已经能够更准确地分析肠道微生物的种类和功能。在癫痫领域的研究中,肠道菌群标志物作为诊断工具的研究取得了一定进展。例如,特定类型的癫痫,如药物难治性癫痫与特定的肠道菌群失衡模式相关联,表明肠道菌群分析可能有助于预测癫痫治疗效果及疾病预后^[15, 29]。Wlaż 等^[30]评估了单一菌

株益生菌补充剂对小鼠癫痫发作易感性、丙戊酸钠的抗癫痫功效和几个行为参数的影响,作者发现 *L.helveticus* R0052 显著增加了精神运动性癫痫发作的阈值。在静脉注射戊四唑(ivPTZ)诱导大鼠癫痫模型实验中,肌阵挛性和阵挛性癫痫发作的阈值也略有增加。*L. helveticus* R0052 在最大电击和 ivPTZ 诱导的癫痫发作试验中均不影响强直性癫痫发作的阈值。研究发现,瑞士乳杆菌 R0052 增加了血清中的丙戊酸盐浓度,并增加了大脑中的丙戊酸盐浓度。此外,瑞士乳杆菌 R0052 对焦虑相关行为、运动协调、神经肌肉力量和运动活动没有产生任何显著影响。瑞士乳杆菌 R0052 补充剂导致总 SCFAs、乙酸盐和丁酸盐的浓度增加,并由此得出结论,单菌株益生菌-瑞士乳杆菌 R0052 可能会降低癫痫发作易感性,并且这种影响至少部分是通过增加 SCFAs 的产生来介导的^[30]。此外,某些肠道菌群的变化还可能反映癫痫的发作频率和严重程度,为癫痫的临床评估提供了新的视角^[14],Warren 等^[31]叙述了肠道微生物群作为宿主神经免疫相互作用的介质并以神经炎症为主导的癫痫评估影响。

3. 肠道菌群与癫痫严重程度和药物反应性的关系:肠道菌群的改变不仅与癫痫的发生密切相关,还与癫痫的严重程度和对抗癫痫药物的反应性有关。研究显示,药物难治性癫痫患者的肠道菌群与药物敏感性癫痫患者存在明显差异,表明肠道菌群的特定组成模式可能预示着对抗癫痫药物的反应性^[32]。例如,某些菌群的比例可能影响药物代谢酶的活性,从而影响药物的效率和增加不良反应。此外,肠道菌群的组成也被认为是影响特定癫痫患者对生酮饮食治疗反应的潜在因素之一^[33-34]。Tagliabue 等^[35]研究发现以高脂肪、极低碳水化合物经典的生酮饮食,用于治疗耐药性癫痫和葡萄糖转运蛋白 1 缺乏综合征显示了良好的疗效。在动物模型中,高脂肪饮食会诱导微生物群发生巨大变化,从而对肠道健康产生有害影响。研究者对接受生酮饮食治疗的患者进行了一项初步研究,比较了饮食 3 个月前后的微生物群组成,发现并认为 *Desulfovibrio* spp. 是一种细菌组,被认为与食用动物源性脂肪相关的肠黏膜炎症状况的恶化有关,表明了生酮饮食可以改善高脂肪饮食造成的肠道菌群损害。

综合上述研究结果,癫痫患者肠道菌群的特定组成和功能改变与癫痫的发生、发展、严重程度以及对治疗的反应性之间存在复杂的相互作用。未来,深入理解这一复杂关系将为癫痫提供更加个性化的治疗策略,包括通过调节肠道菌群来改善治疗效果。

三、癫痫发病机制与肠道菌群的关系

1. 肠道菌群对中枢神经系统的影响:肠道菌群作为人体内数量庞大且多样的微生物群落,通过多种机制影响中枢神经系统的功能。一方面,肠道菌群可以生产多种神经递质和神经活性化合物,如 GABA、血清素和短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFAs),通过血脑屏障间接影响大脑功能^[36]。另一方面,肠道菌群通过免疫系统调节中枢神经系统的炎症过程,肠道微生物的组成和代谢产物可以影响免疫细胞的功能,进而影响脑内免疫反应和炎症过程^[11]。此外,肠道菌群还通过肠-脑轴的双向调节轴影响大脑,既包括迷走神经途径,也包括内分泌途径和免疫途径^[9, 11]。

2. 肠-脑轴在癫痫中的潜在作用:近年来,关于肠-脑轴在癫痫发病机制中的研究日益增多。研究表明,肠道菌群失衡可能对癫痫的发生、发展和药物反应性产生影响^[9, 11]。肠道菌群通过产生神经活性物质,调节迷走神经系统,影响免疫系统和内分泌系统,进而影响神经系统的稳定性和神经兴奋性,可能是癫痫发作的一个潜在触发因素^[11]。例如,某些肠道细菌产生的物质可能直接影响大脑中的 GABA 受体,影响神经元的兴奋性。此外,肠道细菌还可能通过影响炎症介质水平,参与神经炎症过程,这是难治性癫痫药物反应性差的一个潜在机制^[28, 37-38]。

综上,肠道菌群与癫痫之间的相互作用表明,肠道菌群可能是影响癫痫发作和治疗效果的一个重要因素。随着对肠-脑轴及其在癫痫病理生理中角色的深入了解,肠道菌群调节可能成为癫痫治疗的一个新策略。

四、肠道菌群对癫痫治疗的影响

1. 抗癫痫发作药物与肠道菌群的相互作用:抗癫痫发作药物是癫痫治疗的主要方法,其作用机制广泛,包括调节离子通道、增强抑制性神经传递或减少兴奋性神经传递。近年的研究提示,抗癫痫药物不仅作用于中枢神经系统,还可能通过影响肠道菌群的组成和功能来发挥效用。肠道菌群的改变反过来也可能影响药物的代谢和疗效,进而影响治疗效果^[13, 19, 39]。一些常用的抗癫痫药物已被发现能够改变肠道菌群的组成,这种相互作用可能对癫痫患者的治疗反应和药物不良反应有重要影响。

2. 肠道菌群调节在癫痫治疗中的应用:研究肠道菌群在癫痫治疗中的潜在作用引起了科学界的广泛兴趣。肠道菌群通过脑-肠轴与大脑产生双向调节,对大脑的生理、行为和认知功能产生显著影响。因此,肠道菌群的调节可能成为治疗癫痫的一个新

途径。例如,益生菌的补充、粪便菌群移植和特定的饮食干预被探索为潜在的治疗方法,以改善肠道菌群平衡,降低癫痫发作频率^[39-40]。这些研究结果只是一个初步探索,肠道菌群在癫痫治疗中的具体作用机制和最佳干预方案仍然需要通过更多的研究来明确。

3. 饮食与生活方式改变对肠道菌群调节的影响: 饮食和生活方式的改变已被认为是影响肠道菌群组成和功能的重要因素。特别是,生酮饮食在癫痫治疗中的应用显示了改善肠道菌群平衡的潜力,从而有助于控制癫痫发作。生酮饮食通过增加肠道中有益菌群的数量,如产生SCFAs的菌群,从而可能对癫痫患者产生积极影响^[41-42]。此外,充足的睡眠、规律的锻炼和避免过度使用抗生素等生活方式的调整,都有利于维持健康的肠道菌群,这对于改善癫痫患者的生活质量和治疗效果可能具有重要意义^[1, 43]。因此,饮食和生活方式的调整可以作为癫痫综合治疗方案中的一部分,以促进肠道菌群的健康平衡。

五、肠道菌群对癫痫预后的影响

1. 肠道菌群与癫痫长期预后的关系: 肠道菌群的平衡与人体的健康状态紧密相关,近年来的研究揭示了肠道菌群同癫痫发病机制之间的联系,进一步指出这种联系也可能影响癫痫的长期预后。研究表明,肠道菌群的组成和功能失衡与癫痫的发作频率、疾病的严重程度以及药物反应性相关联^[10-11]。特别是在难治性癫痫患者中,肠道微生物群的失调可能加剧疾病的持续性和治疗的困难度^[14]。这项研究成果为通过调节肠道菌群来改善癫痫预后提供了新的视角。

2. 肠道菌群研究在癫痫管理中的应用前景: 随着对肠-脑轴的进一步深入了解,肠道菌群在癫痫管理中的应用前景日益广泛。通过调节肠道菌群以改善癫痫患者的病情,无论是作为主要的治疗手段还是辅助现有治疗方法,都显示出巨大潜力^[44]。例如,预防性的益生菌补充、针对性的抗生素治疗以及个性化的饮食调整等策略,都可能成为未来癫痫治疗的一部分^[45]。此外,肠道菌群分析技术的进步也为癫痫病因学研究和个性化治疗方案的开发带来了希望。

3. 肠道菌群调节对改善癫痫预后的潜在机制: 肠道菌群通过多种机制可能影响癫痫的预后。首先,肠道微生物能够产生多种影响中枢神经系统的代谢物,如短链脂肪酸、神经递质(GABA)和抗炎因子IL-10,它们可以通过血脑屏障影响脑功能,可能对抑制癫痫

发作和减轻炎症有积极作用^[4, 9]。此外,肠道菌群通过调节宿主的免疫系统,影响炎症反应和自身免疫疾病的进展,这也可能对癫痫的长期控制产生重要影响^[9, 37]。最后,肠-脑轴的互动还包括神经内分泌-下丘脑-垂体-肾上腺轴,通过这一轴线的调节,改善肠道菌群的平衡可能有助于调节应激反应,减少癫痫发作的诱因^[40]。

肠道菌群的调节为癫痫的长期管理提供了新的策略,预示着通过改善肠-脑轴通路来优化癫痫患者预后的可能。随着更多有关肠道菌群与癫痫相互作用机制的研究成果出现,肠道菌群的调节有望成为癫痫综合治疗方案的一部分,为癫痫患者带来新的希望。

六、总结与展望

近年来,肠道菌群与癫痫之间关系的研究取得了显著进展。研究证实,肠道菌群通过多种机制影响癫痫的发生、发展与治疗反应,包括免疫调控以及影响中枢神经系统等途径。肠道菌群的失衡与癫痫发作的频率、严重程度以及药物反应性均有关联,说明肠道微生物群可能成为癫痫治疗的潜在靶点^[11]。

未来的研究需要更深入地理解肠道菌群与癫痫之间的具体作用机制,包括肠道菌群和癫痫之间存在更为复杂的双向因果关系,特别是怎样的菌群组成及功能改变最能影响癫痫的发作和治疗反应。此外,肠道菌群如何影响癫痫药物的代谢和疗效,以及如何通过调节肠道菌群来优化癫痫治疗策略亦是今后研究的重点^[46]。同时,肠道菌群与癫痫预后之间的关系,不同个体之间存在的差异也值得进一步探索。

尽管肠道菌群作为癫痫辅助诊断工具的研究取得了一定进展,但仍面临着不少挑战。首先,影响肠道菌群组成的因素众多,包括饮食、环境、遗传等,这些因素的变化都可能影响肠道菌群的稳定性,从而影响诊断的准确性^[47]。其次,目前对于肠道菌群与癫痫之间的因果关系理解仍然有限,需要更多的研究来探索两者之间的具体作用机制^[48]。现代生物技术,如高通量测序技术和代谢组学分析,为研究肠道菌群提供了强大工具。这些技术能够帮助研究者在更细致的层面上理解肠道菌群的组成、功能及其与癫痫之间的互作关系。未来,这些新技术的应用有望揭示更多关于肠道菌群与癫痫关系的机制,并为癫痫的个体化治疗提供科学依据^[49]。此外,这些研究还可能为癫痫诊断和预测治疗效果开发新的生物标志物,进一步推动精准医学在癫痫治疗中的应用。最后,肠道菌群分析目前仍然需要专门的实验室条件和较高的成本,这在一定程度上限制了其在临床应用中的普及性。

未来,随着微生物组学研究技术的不断进步和成本的降低,肠道菌群有望成为癫痫诊断、治疗和预后评估的重要工具。通过深入探索肠道菌群与癫痫之间的关系,有望揭示新的疾病生物标志物,为癫痫患者提供更准确、更个性化的诊断和治疗方案。

综上所述,肠道菌群与癫痫之间的相互作用及其潜在的疾病治疗靶点,为癫痫的诊断与治疗提供了新的策略和方向。随着研究的深入和新技术的应用,未来可望实现癫痫治疗效果的显著改善及癫痫管理的个性化。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突。

作者贡献声明 资料收集与论文撰写为马飞,论文修订与指导为李致文,文献调研、整理及审校为张琴琴

参 考 文 献

- [1] Whitlock JH, Soelter TM, Williams AS, et al. Liquid biopsies in epilepsy: biomarkers for etiology, diagnosis, prognosis, and therapeutics[J]. Hum Cell, 2022, 35(1): 15-22. DOI: 10.1007/s13577-021-00624-x.
- [2] 吴升平,李世焯,程学铭,等.我国五市城乡癫痫流行病学对比分析[J].中国神经精神疾病杂志,1993,19(4): 244.
- [3] 皮小蓉,崔蕾,刘爱忠,等.湖南省岳阳市癫痫流行病学调查[J].国际神经病学神经外科学杂志,2012,39(2): 103-107. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2012.02.007.
- Pi XR, Cui L, Liu AZ, et al. Epidemiological survey of epilepsy in Yueyang of Hunan Province[J]. Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2012, 39(2): 103-107.
- [4] Khedpande N, Barve K. Role of gut dysbiosis in drug-resistant epilepsy: pathogenesis and available therapeutic strategies[J]. Brain Res, 2025, 1850: 149385. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149385.
- [5] Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, et al. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders[J]. Clin Microbiol Rev, 2022, 35(1): e0033820. DOI: 10.1128/CMR.00338-20.
- [6] Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, et al. The aetiologies of epilepsy[J]. Epileptic Disord, 2021, 23(1): 1-16. DOI: 10.1684/epd.2021.1255.
- [7] Crunelli V, Lőrincz ML, McCafferty C, et al. Clinical and experimental insight into pathophysiology, comorbidity and therapy of absence seizures[J]. Brain, 2020, 143(8): 2341-2368. DOI: 10.1093/brain/awaa072.
- [8] Zhou X, Chen Q, Huang H, et al. Inhibition of p38 MAPK regulates epileptic severity by decreasing expression levels of ATR and ENT1[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(6): 5348-5357. DOI: 10.3892/mmr.2020.11614.
- [9] 胡南非,仇君,谭李红.肠道菌群与癫痫发病机制的研究现状[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(20): 1589-1592. DOI: 10.3760/cma.j.cn101070-20210704-00765.
- Hu NF, Qiu J, Tan LH. Research status of intestinal flora and pathogenesis of epilepsy[J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2022, 37(20): 1589-1592.
- [10] 邓宇虹,洪桢,操德智,等.肠道菌群与癫痫相关性研究及临床应用的进展[J].癫痫杂志,2023,9(3): 224-229. DOI: 10.7507/2096-0247.202301001.
- Deng YH, Hong Z, Cao DZ, et al. Progress in the study of correlation between gut microbes and epilepsy and its clinical application[J]. Journal of Epilepsy, 2023, 9(3): 224-229.
- [11] 李琳琳,徐祖才.肠道菌群与癫痫的相关性研究进展[J].遵义医科大学学报,2021,44(2): 265-268. DOI: 10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2021.0043.
- Li LL, Xu ZC. The correlation between human gut microbiota and epilepsy and the research progress[J]. Journal of Zunyi Medical University, 2021, 44(2): 265-268.
- [12] Olson CA, Vuong HE, Yano JM, et al. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet[J]. Cell, 2018, 74(2): 497. DOI: 10.1016/j.cell.2018.06.051.
- [13] Lum GR, Olson CA, Hsiao EY. Emerging roles for the intestinal microbiome in epilepsy[J]. Neurobiol Dis, 2020, 135: 104576. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104576.
- [14] Ding M, Lang Y, Shu H, et al. Microbiota-gut-brain axis and epilepsy: a review on mechanisms and potential therapeutics[J]. Front Immunol, 2021, 12: 742449. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742449.
- [15] De Caro C, Iannone LF, Citraro R, et al. Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 107: 750-764. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.002.
- [16] Herrera-Rocha KM, Manjarrez-Juanes MM, Larrosa M, et al. The synergistic effect of quince fruit and probiotics (lactobacillus and bifidobacterium) on reducing oxidative stress and inflammation at the intestinal level and improving athletic performance during endurance exercise[J]. Nutrients, 2023, 15(22): 4764. DOI: 10.3390/nu15224764.
- [17] 王小倩,刘婷婷,王琪,等.癫痫及伴腹泻癫痫患儿肠道菌群失衡的相关性研究[J].中国微生态学杂志,2022,34(9): 1047-1052. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202209010.
- Wang XQ, Liu TT, Wang Q, et al. The relationship between intestinal bacteria imbalance and infant epilepsy or accompanied by diarrhea[J]. Chinese Journal of Microecology, 2022, 34(9): 1047-1052.
- [18] 赵金华,徐明,朱美君,等.药物难治性癫痫患儿的肠道菌群变化观察[J].山东医药,2021,61(27): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2021.27.004.
- Zhao JH, Xu M, Zhu MJ, et al. Changes of gut microbiota in children with drug-resistant epilepsy[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(27): 14-17.
- [19] 郑美玲,樊青俐,钟莲梅.高原肠道菌群与癫痫的研究进展[J].医学研究杂志,2023,52(12): 16-19. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.12.005.
- [20] Peng A, Qiu X, Lai W, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy[J]. Epilepsy Res, 2018, 147: 102-107. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.09.013.
- [21] Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, et al. Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(33): 6164-6171. DOI: 10.3748/wjg.v23.i33.6164.
- [22] Gong X, Cai Q, Liu X, et al. Gut flora and metabolism are altered in epilepsy and partially restored after ketogenic diets[J]. Microb Pathog, 2021, 155: 104899. DOI: 10.1016/j.micpath.2021.104899.

- [23] Sun Y, Su Y, Zhu W. Microbiome-metabolome responses in the cecum and colon of pig to a high resistant starch diet[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 779. DOI: 10.3389/fmicb.2016.00779.
- [24] Rana A, Musto AE. The role of inflammation in the development of epilepsy[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1): 144. DOI: 10.1186/s12974-018-1192-7.
- [25] Barker-Haliski M, White HS. Glutamatergic mechanisms associated with seizures and epilepsy[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(8): a022863. DOI: 10.1101/cshperspect.a022863.
- [26] Chatzikonstantinou S, Gioula G, Kimiskidis VK, et al. The gut microbiome in drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsia Open*, 2021, 6(1): 28-37. DOI: 10.1002/epi4.12461.
- [27] Russo E. The gut microbiota as a biomarker in epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 163: 105598. DOI: 10.1016/j.nbd.2021.105598.
- [28] 钟堂武, 陶德双, 温禹, 等. 浅析肠道菌群干预治疗癫痫的潜在应用前景[J]. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(10): 1229-1232. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.202010025.
Zhong TW, Tao DS, Wen Y, et al. Potential application prospects of intestinal microbiota intervention for epilepsy[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2020, 32(10): 1229-1232.
- [29] 郭晨, 张宇, 刘备, 等. 难治性额叶癫痫患者的肠道菌群分析[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2018, 31(6): 333-336, 340. DOI: CNKI: SUN: NENG.0.2018-06-004.
Guo C, Zhang Y, Liu B, et al. Analysis of gut microorganism diversity in refractory temporal lobe epilepsy[J]. *Chinese Journal of Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 2018, 31(6): 333-336, 340.
- [30] Wlaź P, Wiater A, Majewska M, et al. Effect of dietary supplementation with *Lactobacillus helveticus* R0052 on seizure thresholds and antiseizure potency of sodium valproate in mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2024, 241(2): 327-340. DOI: 10.1007/s00213-023-06489-2.
- [31] Warren A, Nyavor Y, Zarabian N, et al. The microbiota-gut-brain-immune interface in the pathogenesis of neuroinflammatory diseases: a narrative review of the emerging literature[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1365673. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1365673.
- [32] Lee H, Lee S, Lee DH, et al. A comparison of the gut microbiota among adult patients with drug-responsive and drug-resistant epilepsy: an exploratory study[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 172: 106601. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106601.
- [33] Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, et al. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2018.06.015.
- [34] Thambi M, Nathan J, Radhakrishnan K. Can change in gut microbiota composition be used as a surrogate marker of treatment efficacy of ketogenic diet in patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 113: 107444. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.107444.
- [35] Tagliabue A, Ferraris C, Uggeri F, et al. Short-term impact of a classical ketogenic diet on gut microbiota in GLUT1 deficiency syndrome: a 3-month prospective observational study[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 17: 33-37. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.11.003.
- [36] 彭衡英, 刘吉华. 肠道菌群在炎症性肠病发病机制与治疗中的作用研究进展[J]. *药学进展*, 2021, 45(8): 627-636. DOI: 10.13683/j.wph.2019.05.006.
Peng HY, Liu JH. Advances in research on intestinal flora in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel disease[J]. *Progress in Pharmaceutical Sciences*, 2021, 45(8): 627-636.
- [37] Wang J, Huang L, Li H, et al. Effects of ketogenic diet on the classification and functional composition of intestinal flora in children with mitochondrial epilepsy[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1237255. DOI: 10.3389/fneur.2023.1237255.
- [38] He Z, Cui BT, Zhang T, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: the first report[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568. DOI: 10.3748/wjg.v23.i19.3565.
- [39] Pant A, Maiti TK, Mahajan D, et al. Human gut microbiota and drug metabolism[J]. *Microb Ecol*, 2023, 86(1): 97-111. DOI: 10.1007/s00248-022-02081-x.
- [40] Iannone LF, Gómez-Eguílaz M, Citaro R, et al. The potential role of interventions impacting on gut-microbiota in epilepsy[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, 13(4): 423-435. DOI: 10.1080/17512433.2020.1759414.
- [41] Eor JY, Tan PL, Son YJ, et al. Gut microbiota modulation by both *Lactobacillus fermentum* MSK 408 and ketogenic diet in a murine model of pentylenetetrazole-induced acute seizure[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106506. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2020.106506.
- [42] Mengoli M, Conti G, Fabbri M, et al. Microbiota-gut-brain axis and ketogenic diet: how close are we to tackling epilepsy[J]. *Microbiome Res Rep*, 2023, 2(4): 32. DOI: 10.20517/mrr.2023.24.
- [43] Özcan E, Lum GR, Hsiao EY. Interactions between the gut microbiome and ketogenic diet in refractory epilepsy[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2022, 167: 217-249. DOI: 10.1016/bs.irn.2022.06.002.
- [44] Iannone LF, Gómez-Eguílaz M, De Caro C. Gut microbiota manipulation as an epilepsy treatment[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 174: 105897. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105897.
- [45] Amlerova J, Šroubek J, Angelucci F, et al. Evidences for a role of gut microbiota in pathogenesis and management of epilepsy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5576. DOI: 10.3390/ijms22115576.
- [46] 谢艳艳, 杜楠, 姚延娇, 等. 子痫前期与肠道菌群相关性的研究进展[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1): 103-105. DOI: 10.13390/j.issn.1672-1861.2021.01.043.
- [47] Boeri L, Donnalaja F, Campanile M, et al. Using integrated meta-omics to appreciate the role of the gut microbiota in epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 164: 105614. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105614.
- [48] Arulsamy A, Shaikh MF. Epilepsy-associated comorbidities among adults: a plausible therapeutic role of gut microbiota[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 165: 105648. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105648.
- [49] Mejía-Granados DM, Villasana-Salazar B, Lozano-García L, et al. Gut-microbiota-directed strategies to treat epilepsy: clinical and experimental evidence[J]. *Seizure*, 2021, 90: 80-92. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.03.009.

(收稿日期: 2024-10-30)

(本文编辑: 王影)