



廣州醫科大學 附屬第二醫院
第二臨床學院

THE SECOND AFFILIATED HOSPITAL OF GUANGZHOU MEDICAL UNIVERSITY
THE SECOND CLINICAL MEDICINE SCHOOL OF GUANGZHOU MEDICAL UNIVERSITY

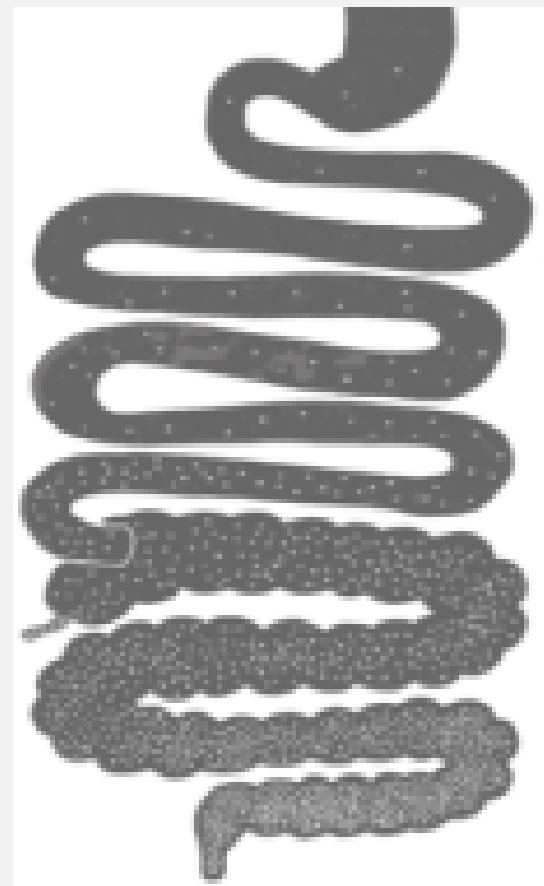
脆弱拟杆菌(BF839)

治疗癫痫的初步临床研究

邓宇虹
广州医科大学附属第二医院
神经科&临床营养科

目录

- ◆◆ 01 肠脑轴与癫痫
- ◆◆ 02 临床试验一
- ◆◆ 03 临床试验二
- ◆◆ 04 自免性相关癫痫的诊疗困境
- ◆◆ 05 下一步研究



父母遗传的躯体 + 无所不在的微生物

肠道菌群介导了生酮饮食的抗癫痫作用

生酮饮食对无菌小鼠的癫痫无治疗作用
使用肠道菌群重新定植，
可恢复无菌小鼠的KD抗癫痫效果

WJG: 粪菌移植首次治愈克罗恩病患者的癫痫

Miss Y. 2017-06-20

原标题: 粪菌移植治愈一例克罗恩病患者癫痫: 首次报道

① 本文报道首例通过粪菌移植 (FMT), 缓解一名克罗恩病+癫痫女患者的肠道和神经系统
已有17年癫痫病史, 且伴有慢性腹泻; ② 13-22岁服用抗癫痫药物, 癫痫大发作2-3次/年
长迟滞, 轻度营养不良, 月经失调, 诊断为克罗恩病合并肛周瘻; ③ 22-23岁,
进行FMT后停用抗癫痫药, 随访20个月期间无发作, 同时CD缓解, 月经规律, 可正常工作; ④ 其肠道菌群、肠道炎症
和癫痫病之间的发病机制尚未知; ⑤ 需要随机对照临床试验进一步验证本结果。

The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet

Cell

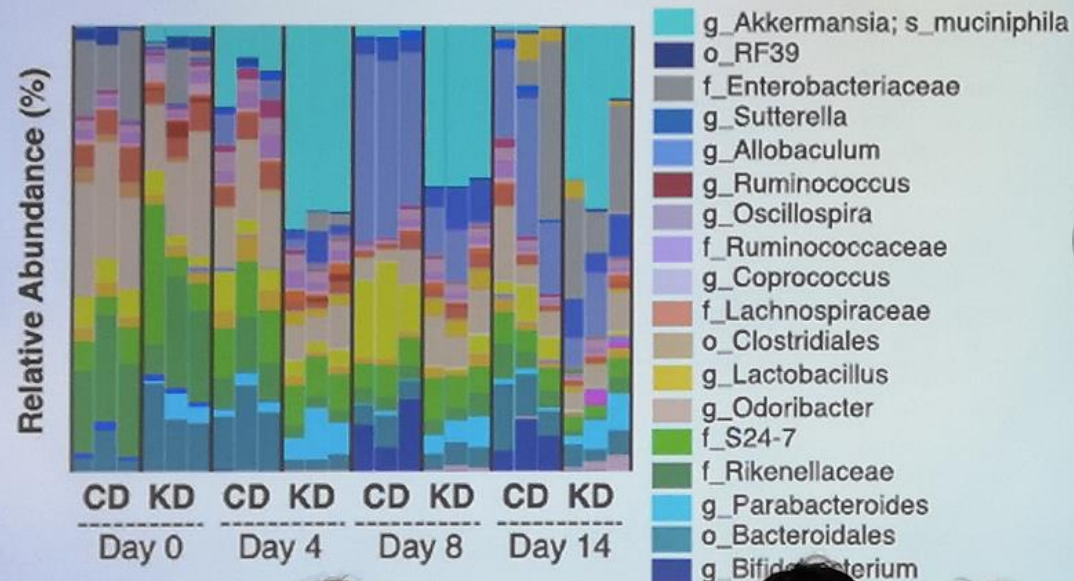
Christine A. Olson,¹ Helen E. Vuong,¹ Jessica M. Yano,¹ Qingxing Y. Liang,¹ David J. Nusbaum,¹ and Elaine Y. Hsiao^{1,2,*}

¹Department of Integrative Biology and Physiology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA

²Lead Contact

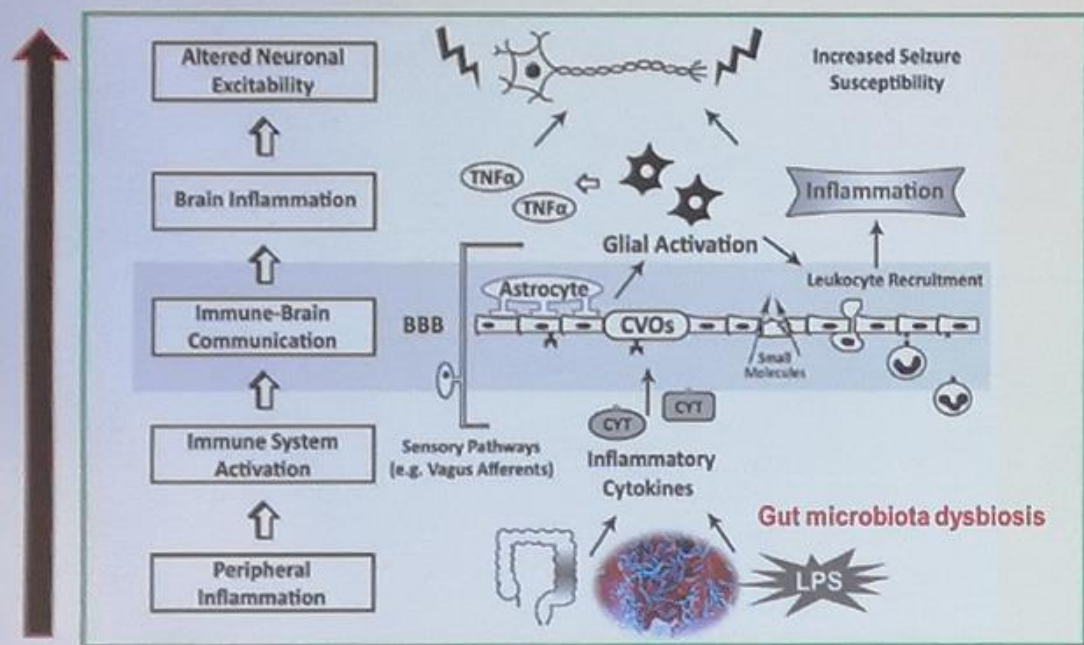
*Correspondence: ehsiao@ucla.edu

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.027>



免疫机制

Gut Microbiota: An Alternative Therapeutic Target for Epilepsy?



一代益生菌：通常显示出微不足道的改善作用¹

二代益生菌¹：

Prevotella copri、*Christensenella minuta* 控制胰岛素抵抗

Parabacteroides goldsteinii, *Akkermansia muciniphila* and *Bacteroides thetaiotaomicron* 逆转肥胖和胰岛素抵抗

Faecalibacterium prausnitzii 保护老鼠免于肠道疾病,

***Bacteroides fragilis* (BF, 脆弱拟杆菌) 降低炎症和抗癌作用**

临床试验一

• 288 •

Journal of Epilepsy, Jul. 2021, Vol. 7, No.4

· 论 著 ·

脆弱拟杆菌（BF839）辅助治疗难治性癫痫
有效性的初步临床研究



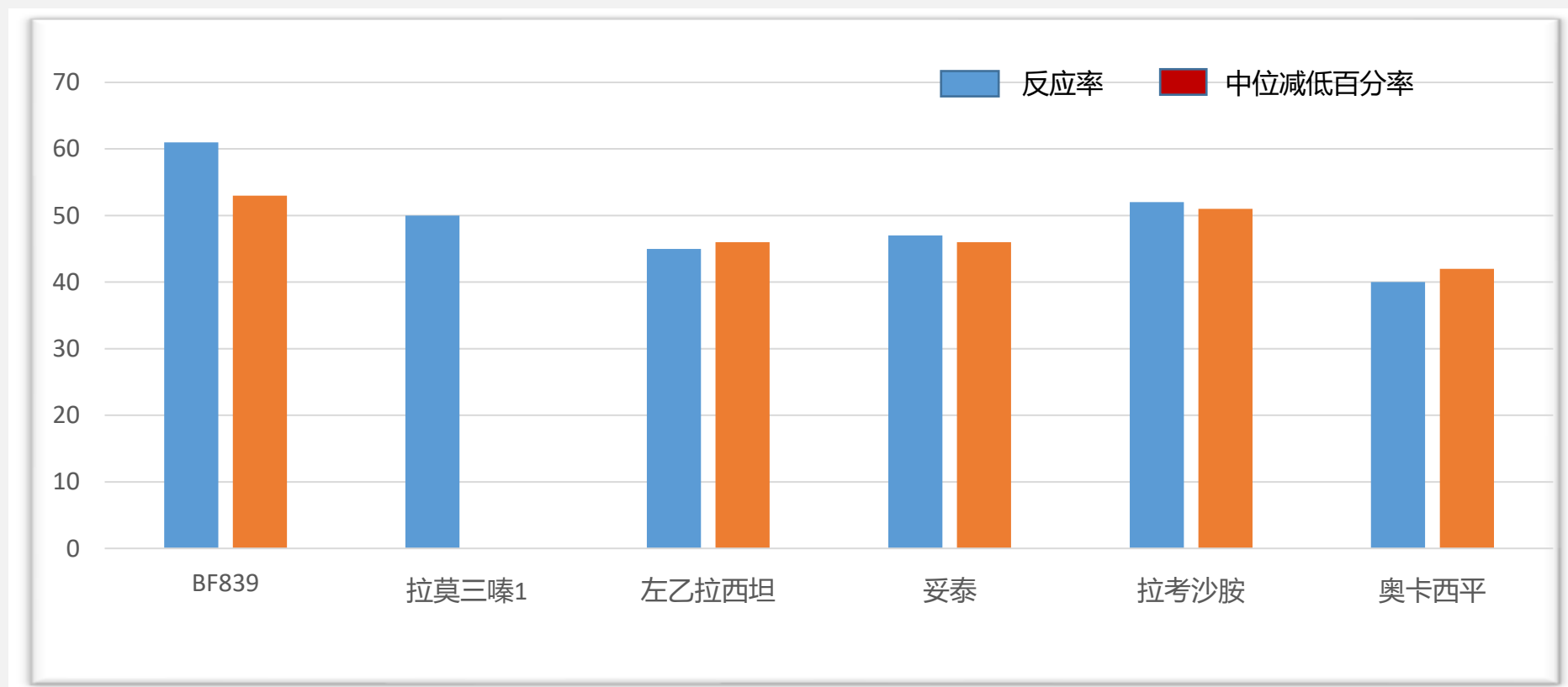
邓宇虹^{1,2,3}, 林楚慧³, 操德智⁴

- 2019年4-10月 招募了47例难治性癫痫患者,平均用药 3.8 ± 1.7 , 病程 5.5 ± 6.1 年, 月均发作频率中位数18.6次。
- 免疫性癫痫17例, 不明原因癫痫20例 (检测到可能相关的基因突变7例), 遗传性癫痫5例 (2例结节性硬化、1例Dravet综合征, 2例Rett综合征), 结构性异常癫痫5例
- 在原来治疗基础上, 口服脆弱拟杆菌839 (图腾益生粉剂), 每次1包, 每日1-2次, 持续4月, 随访12月。

结果一

治疗难治性癫痫疗效高于现有药物

- 干预后1-4个月期间的反应率（发作减少 $\geq 50\%$ 患者比例）为**61%**
- 中位降低百分比**53%**



1、S Jozwiak.. Seizure.2000 Oct;9(7):486-92.

2、Bernhard J Steinhoff. Seizure . 2005 Oct;14(7):490-6.

3、Viktor Farkas,. Neurology 2019;93:e1212-e1226

4、JA French, Acta Neurol Scand. 2014 Mar; 129(3): 143–153.

5、C A Tassinari. Epilepsia.1996 Aug;37(8):763-8.

结果二

减轻发作程度

时间	中位降低 百分比	A类发作 重度	B类发作 中度	C类发作 轻度
1月	27.8	75	50	16.7
2月	61.1	75	73.4	100
3月	67.5	100	78.4	100
4月	67.2	100	58	90
1-4月总体	53.3	74.8	51.4	45.8

从第2月开始起效，第3个月明显

结果三

无严重副作用，可改善共患病

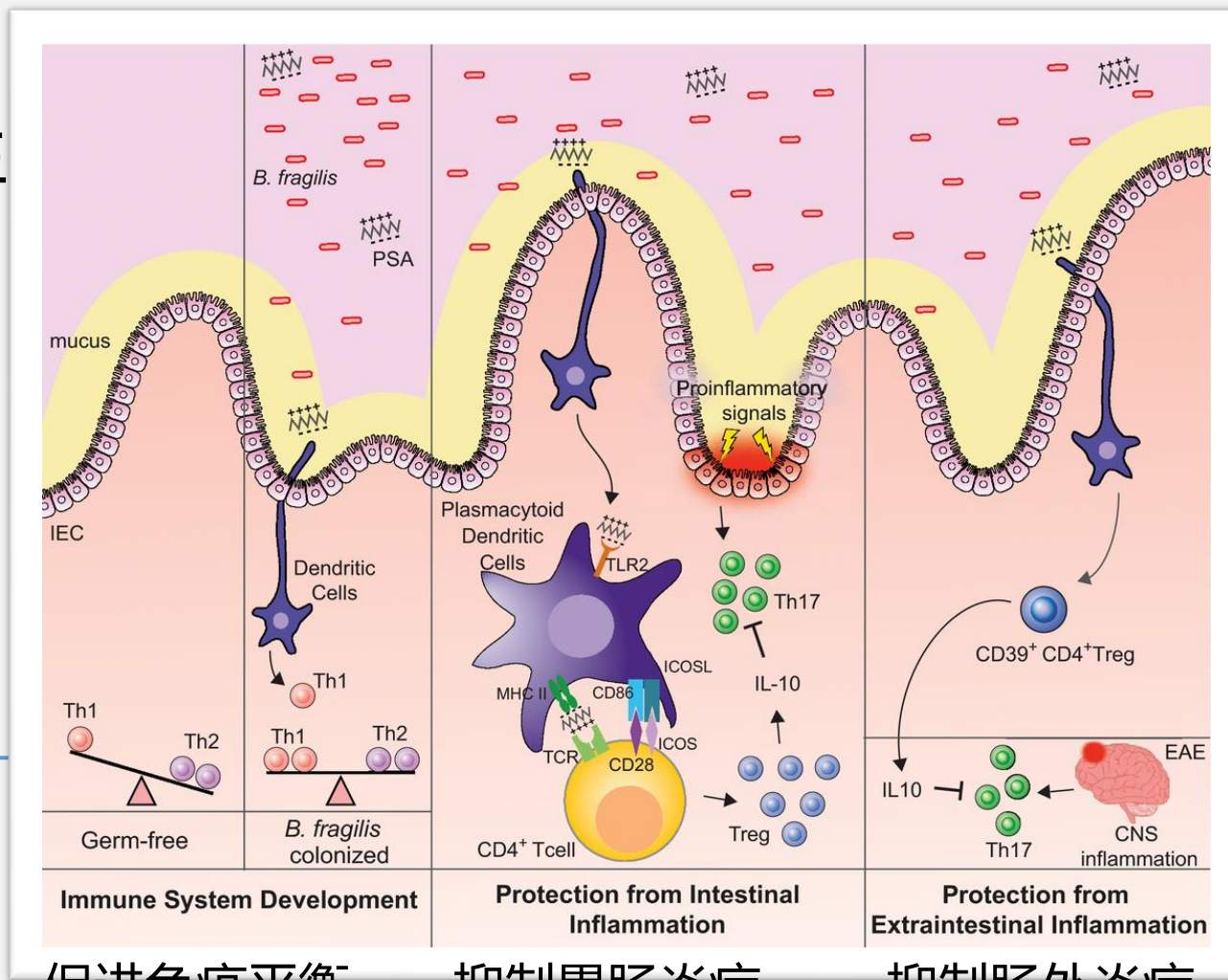
- 副作用：4.3%腹泻（2/47），其中1例在减量后好转，2周后自行缓解，1例选择I类退出。4.3%便秘（2/47），其中1例多喝水后好转，1例不严重，未处理。
- 共患病：**48.9%（23 /47）** 患者报告共患病好转。其中**认知改善21.2%**（10/47），食欲好转、体重增加6.3%（3/47），情绪改善6.3%（3/47）（包括抑郁症1例和躁狂症2例），4.3%睡眠改善（2/47），2.1%（1/47）月经恢复正常，8.5%减少入院次数（4/47）。

为什么有效

极其突出的免疫调节功能

B. fragilis 荚膜是第一个公认的共生因子，能调节Th1/Th2平衡、对产生IL-10的Treg细胞的刺激有关键影响，在实验性自身免疫，炎症和传染病方面赋予宿主好处。它的有益效果远远超出胃肠道，并且可以影响几乎所有的身体系统。

大海捞针：脆弱拟杆菌荚膜是典型的共生因子



促进免疫平衡

抑制胃肠炎症

抑制肠外炎症

1、 Deniz Erturk-Hasdemir. Finding a needle in a haystack: Bacteroides fragilis polysaccharide A as the archetypical symbiosis factor. The New York Academy of Sciences 2018 ,116-119

很大部分癫痫患者病因不明，“免疫性病因”确定了一组可能从病因诊治中获益的患者，分为2类¹：

- 继发于自身免疫性脑炎的急性症状发作（Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis）
- **自身免疫相关癫痫（Autoimmune-associated epilepsy）**

----可表现为隐袭起病的慢性癫痫，可能有病毒性感染史，多为药物难治性癫痫或早期出现癫痫持续状态，伴有认知功能减退，精神症状，脑脊液炎性改变，脑电图为非特异性改变，MRI颞叶、灰质或白质多灶性的信号改变或全脑和局灶的脑萎缩，如海马萎缩，这些患者的**常规抗癫痫药物和免疫治疗效果均差**。由于诊断困难，其发病率不明。对于缺乏明确脑炎特征的自身免疫相关癫痫的识别是一个具有**挑战性的诊断困境**。尤其是对于抗体阴性的患者¹。

1、 Steriade C, Britton J, Dale RC, et al. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmuneassociated epilepsy: Conceptual definitions. Epilepsia., 2020, 61(7): 1341-135

• 入组条件

- (1) 癫痫诊断明确，至少有1次癫痫发作，脑电图有癫痫放电。
- (2) 近半年内未使用过抗癫痫药、其它益生菌治疗（或使用<3个月且入组后2个月内停止）
- (3) **不明原因的慢性癫痫**，使用“**自编广二自身免疫相关性癫痫筛查量表**”评分 **≥4分**
- (4) 入组前的1个月至少有1次癫痫发作。
- (5) 在随访观察期间只**单独口服BF839**的患者
- (6) 有详细发作记录的患者

• 排除条件

- (1) 急性脑炎背景下的癫痫发作
- (2) 有其它可选的明确病因，如代谢、肿瘤、外伤、感染、遗传
- (3) 偶然因素诱发且不伴脑电图异常的癫痫样发作
- (4) 同时使用其它抗癫痫治疗，包括药物、生酮、手术、其它肠道菌群治疗等

临床试验二

广二自身免疫性癫痫筛查量表

表 2.....广二自身免疫相关性癫痫筛查量表

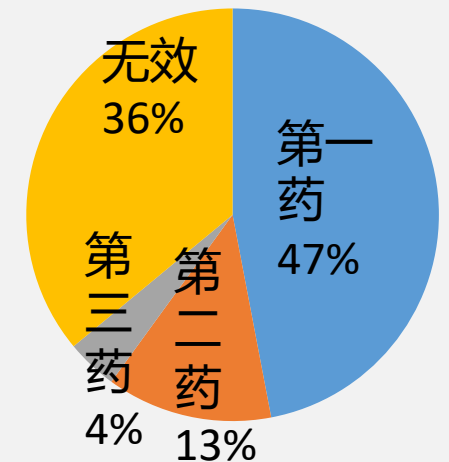
	分数
新发的不明原因癫痫	1
早期出现癫痫持续状态	1
伴精神症状、认知功能减退，自主神经功能障碍（如心律失常，血压不稳，胃肠失调等），抽动症或多动症	1
病毒前驱症状(流涕、喉咙痛、低烧)	2
存在消化系统的慢性疾病（如长期便秘或腹痛腹泻或消化不良）	1
起病前有明显压力、精神刺激，失眠	1
细胞免疫异常（如中性粒细胞百分比及绝对值、淋巴细胞百分比及绝对值、淋巴细胞亚群标记物·CD3、CD4、CD8、CD19、NK·比例及绝对值，IL、肿瘤坏死因子、C3、C4 补体）	1
非特异的体液免疫异常：自身抗体组、ANA、血管内皮细胞抗体、天疱疮抗体，免疫球蛋白 A~E 等异常	1
合并 12 种经典自身免疫病（包括·1·型糖尿病、牛皮癣、类风湿性关节炎、甲亢、桥本甲状腺炎、克罗恩病、溃疡性结肠炎、系统性红斑狼疮、抗磷脂综合征、干燥综合征、重症肌无力和乳糜泻）	2
合并其它非典型的免疫性相关性疾病，如过敏性鼻炎、湿疹、蕁麻疹、颈部或腹腔淋巴结肿大，内分泌紊乱等	1
新发的难治性癫痫（至少两种抗癫痫药物耐药）	2
CSF 检查结果与炎症反应一致(CSF 蛋白>50mg/dL 和/或淋巴细胞>5/微升(如果 RBC<1000/微升))	2
脑 MRI 或 PET 提示多灶性损害·(一侧或双侧内侧颞叶、多灶灰质、白质 T2/FLAIR 高信号，或同时表现为脱髓鞘或炎症)	2
脑电图背景慢化或慢波增多（局灶或弥散），多灶性放电	2
检测到神经质膜自身抗体(NMDA-R、GABAAR、GABABR、AMPA-R、DPPX、·mGluR1、·mGluR5、·LGI1、·CASPR-2、·neurexin3·α，·MOG→2	2
.....总分	22

临床试验二

试验结果 (15例患者)

- (1) 0-3月: **67% (10/15) 患者无发作**
- (2) 4-9月: 60% (9/15) 的患者无发作。
- (3) 10-15月: 90%患者 (9/10) 无发作
- (4) 4-15月: **有70% (7/10) 例患者达到了1年无发作**
- (5) 在随访时间超过21月的8例患者中, 有88% (7/8) 保持了18个月的无发作 (即4-21月期)
- (6) 在随访时间超过27个月的4例患者中, 均保持了24个月 (4-27月期) 的无发作

初诊患者的无发作比例¹



Kwan P, N Engl J Med. 2000

结论

- BF839添加治疗难治性癫痫有效¹（60%反应率，8%的无发作率），无明显副作用，且可改善共患病
 - BF839单独治疗初治的自身免疫相关性癫痫有效，一年无发作率高达70%
-

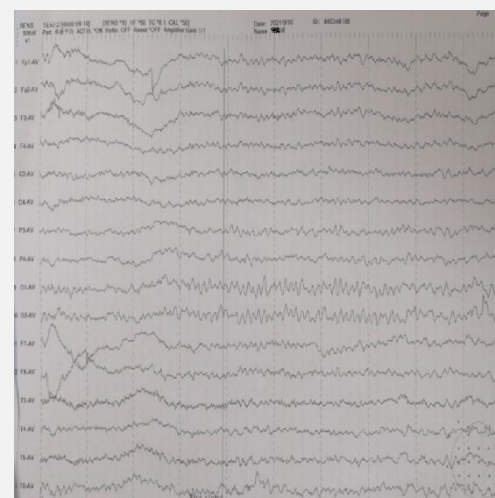
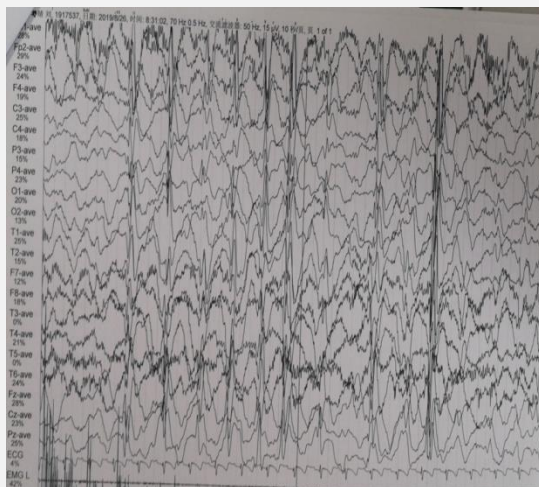
问题

- 不明原因的癫痫中有多少是自身免疫相关性癫痫？
 - 肠道微生物制剂能否作为“自身免疫相关性癫痫”的“诊断性治疗”工具？
-

1、邓宇虹等，脆弱拟杆菌（BF839）辅助治疗难治性癫痫有效性的初步临床研究，2021，7（4）：288-295

用“肠道微生物制剂”进行诊断性治疗

有望解决“自身免疫性相关性癫痫”的诊断和治疗困境



患儿2岁，发作性抽搐伴智力和运动倒退1年，既往诊断为不明原因LGS综合征。服用VPA, LCM, LTG, 无效，发作4-10次/d。

2020-5来诊后发现：既往脑电背景慢化，血常规中性粒细胞比例降低、淋巴细胞比例下降，IgA降低，补体C4降低，自免量表评分6分，拟诊“自身免疫相关性癫痫”，开始服BF839，2月后发作完全消失，随访至今1.5年无发作，智力及运动基本恢复正常，脑电也恢复正常

致敬张季阶院士

中国生物制品学杂志 1995 年第 8 卷第 2 期

• 63 •



脆弱拟杆菌 (BF839) 菌液的临床应用研究*

张季阶 张洪梅 张翼 张洪桂 毕邛 张秀晨 张洪正

(大连图腾生物工程研究所, 大连 116013)

徐桂兰 徐灵芝

(大连市西岗区卫生防疫站)

提 要 作者从儿童粪便中分离出一株无毒无遗传毒性的菌株, 定名为 BF839。临床观察表明该菌菌液有调整菌群、抑制肠道致病菌生长、增强免疫、促进儿童生长发育、防治肠道和呼吸道疾病、增加食欲、充沛精力、改善睡眠等作用。

关键词 BF839 菌液 无毒株 增强免疫

1983 年 9 月, 作者从一名发育良好的婴儿粪便中, 在厌氧条件下分离出一株量多 ($10^{11.6}$ /克便) 而又较纯的革兰氏阴性短杆菌, 初步推断它可能与人体构成微生物生态系统

字第 78 号] 进行试验。其中包括急、慢性毒性试验、蓄积毒性试验、骨髓微核试验、小鼠睾丸细胞染色体畸变试验、沙门氏菌/微粒体测试致突变试验, 结果表明, 该菌是无毒的, 对受试动物仅具有弱蓄积作

欢迎加入研究



BF839干预癫痫
医师研讨交流群

