

## • 综述 •

# 肠道菌群与癫痫相关性研究及临床应用的进展



邓宇虹<sup>1,2,3</sup>, 洪桢<sup>4</sup>, 操德智<sup>5</sup>, 李世绰<sup>6</sup>

1. 广州医科大学附属第二医院 临床营养科 (广州 510260)
2. 广州医科大学附属第二医院 神经科学研究所 神经内科 (广州 510260)
3. 教育部和广东省神经致病基因与离子通道病重点实验室 (广州 510260)
4. 四川大学华西医院 神经内科 (成都 610000)
5. 广东省深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 5180038)
6. 中国抗癫痫协会 (北京 100044)

**【摘要】** 肠道菌群与癫痫的相关性是目前研究的热点。本综述旨在总结生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 对肠道微生物的影响, 使用粪菌移植 (Fecal microbiota transplants, FMT) 和益生菌 (Probiotics) 干预癫痫的临床前及临床进展, 为临床提供参考。研究发现, 肠道菌群介导了生酮饮食的抗癫痫作用, 较多研究发现癫痫患者的拟杆菌减少, 生酮饮食可增加拟杆菌丰度, 可能是其有效机制之一。FMT 或益生菌对多个不同发病机制的癫痫模型鼠均有抗癫痫发作的作用, 说明肠道菌群可能是不同癫痫治疗的共同、重要靶点。小样本的初步临床研究提示: 使用益生菌可有效治疗难治性癫痫及自身免疫相关性癫痫, 还可改善患者共患病, 未发现癫痫患者服用益生菌有严重及长期副作用。未来需要更多高质量的研究进一步明确其疗效和机制, 这将给癫痫治疗带来新策略, 并刷新我们对癫痫病因的认知。

**【关键词】** 癫痫; 肠道菌群; 生酮饮食; 粪菌移植; 益生菌

## Progress in the study of correlation between gut microbes and epilepsy and its clinical application

DENG Yuhong<sup>1,2,3</sup>, HONG Zhen<sup>4</sup>, CAO Dezhi<sup>5</sup>, LI Shichuo<sup>6</sup>

1. Department of Clinical Nutrition, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China
2. Institute of Neuroscience and Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China
3. Key Laboratory of Neurogenetics and Channelopathies of Guangdong Province and the Ministry of Education of China, Guangzhou, 510260, China
4. Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan university, Chengdu 610000, China
5. Department of Neurology, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 5180038, China
6. China Association Against Epilepsy, Beijing 100044, China

Corresponding author: DENG Yuhong, Email: 1376708863@qq.com

**【Abstract】** The correlation between gut microbes and epilepsy is a hot research topic. This review aims to summarize the effects of Ketogenic diet (KD) on gut microbes and the preclinical and clinical progress of the use of Fecal microbiota transplants (FMT) and Probiotics in the intervention of epilepsy to provide clinical reference. Gut microbes mediates the antiepileptic effect of KD. Many studies have found that bactericides decreased in epileptic patients, and KD can increase bactericides abundance, which may be one of its effective mechanisms. Both FMT and probiotics showed antiepileptic effects on epileptic model mice with different pathogenesis, suggesting that gut microbes is an important target for epilepsy treatment. Preliminary clinical studies of small samples suggest that the use of probiotics can effectively treat refractory epilepsy and autoimmune-associated epilepsy, and can improve comorbidities. No serious and long-term side effects of probiotics have been found in epileptic patients. In the future, more high-quality studies are needed

DOI: [10.7507/2096-0247.202301001](https://doi.org/10.7507/2096-0247.202301001)

基金项目: 中国抗癫痫协会癫痫科研基金 (CU-C-2021-02)

通信作者: 邓宇虹, Email: 1376708863@qq.com



to further clarify its efficacy and mechanisms, which could lead to new strategies for epilepsy treatment and refresh our understanding of the causes of epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Gut microbes; Ketogenic diet; Fecal microbiota transplants; Probiotics

近年来菌群-肠-脑轴的概念引起了人们极大的兴趣,肠道菌群和大脑通过免疫系统、代谢系统、神经系统相互交流<sup>[1]</sup>。使用肠道菌群治疗神经系统疾病的临床前和临床研究展现了极大的潜力<sup>[2]</sup>。本综述旨总结生酮饮食(Ketogenic diet, KD)对肠道微生物的影响,使用粪菌移植(Fecal microbiota transplants, FMT)和益生菌(Probiotics)干预癫痫的临床前及临床进展,为临床提供参考。

## 1 临床前研究

### 1.1 生酮饮食、粪菌移植与癫痫治疗

KD治疗癫痫的机理不明。2018年Olson等<sup>[3]</sup>报道,在KD治疗后4天,就可见6 Hz诱导癫痫模型小鼠的肠道微生物群改变,如 $\alpha$ 多样性减少,嗜黏蛋白阿克曼氏菌(*Akkermansia muciniphila*)和副拟杆菌属(*Parabacteroides*)丰度增加;KD对无菌/抗生素负荷小鼠(消除了微生物)无抗癫痫作用,但使用以上二菌定植又可恢复KD的抗癫痫作用;更重要的是通过FMT(供体来自接受过KD治疗后的小鼠的粪便)或同时使用以上二菌喂食给正常饮食的癫痫模型小鼠,则可以提高其癫痫发作阈值,疗效与KD类似。以上现象在电压依赖性钾通道基因敲除小鼠(*Kcna1* *-/-*)模型中同样可见,这提示遗传性离子通道病也可能会通过影响肠道功能紊乱而引发癫痫。2021年Citradod等<sup>[4]</sup>报道,WAG/Rij大鼠(一种失神性癫痫遗传模型)在所有年龄阶段的肠道菌群的 $\beta$ 多样性和特定系统发育型与正常鼠均存在差异,厚壁菌门/拟杆菌门比率显著升高,通过FMT(供体来自正常鼠或经乙琥胺治疗后的WAG/Rij鼠的粪便)可以显著减少WAG/Rij鼠的癫痫发作次数和持续时间;组织学结果表明:WAG/Rij鼠在1个月大时(在癫痫发作之前)就出现了肠绒毛破坏和炎症浸润,粪菌移植则部分恢复了其肠道形态。这一研究再次提示:在一些被认为是遗传决定的癫痫中,最先损害的可能是肠道功能,其中肠道菌群也可能被改变,且对癫痫发作有一定的贡献。2018年Medel-Matus等<sup>[5]</sup>发现,将长期应激鼠的肠道微生物群移植到无应激小鼠可以加速杏仁核点燃诱发癫痫的速度,并增加点燃癫痫发作的持续时间;将微生物群从无应激小鼠移植到应激小鼠中,则抵消了应激对癫痫的影响,这

说明肠道微生态失调在压力诱发的癫痫中也具有重要作用。上述3个研究证明了肠道菌群对多个不同发病机制的癫痫模型鼠均有抗癫痫发作的作用,说明肠道菌群可能是不同癫痫治疗的共同、重要靶点。

### 1.2 益生菌与癫痫治疗

第一个使用益生菌干预癫痫的动物实验是2019年Bagheri等<sup>[6]</sup>报道的,他们使用混合益生菌制剂包括鼠李糖乳杆菌(*Lactobacillus rhamnosus*)、罗伊氏乳杆菌(*Lactobacillus reuteri*)和婴儿双歧杆菌(*Bifidobacterium infantis*)显著降低了戊四唑引起的化学点燃癫痫模型小鼠的癫痫活动水平和严重程度;同时还部分改善了点燃大鼠的空间学习和记忆,降低了脑组织的一氧化氮(Nitric oxide, NO)和丙二醛(Malondialdehyde, MDA),并增加了脑组织的总抗氧化能力(Total antioxidant capacity, TAC)和抑制性神经递质(Gamma-aminobutyric acid, GABA)浓度。2020年Tahmasebi等<sup>[7]</sup>报道了使用混合益生菌干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、双歧杆菌(*Bifidobacteria*),及百里醌活性成分(*Nigella sativa*)同样减轻了戊四唑引起的化学点燃癫痫模型小鼠的癫痫发作,还可改善模型大鼠的突触可塑性和学习记忆的损伤。2021年Eor等<sup>[8]</sup>报道了单一使用乳酸菌株MSK408也可减少戊四唑诱发的急性癫痫发作。这些研究提示了使用特殊益生菌制剂与粪菌移植一样,在戊四唑模型小鼠上也有一定的抗癫痫作用。由于益生菌制剂比粪菌移植更易获得、安全和价廉,这将是一个更有前途的方向。

## 2 临床研究

### 2.1 癫痫患者的肠道菌群特征及生酮饮食治疗后的改变

由于测序成本的降低,近年大量的观察性研究对癫痫患者的粪便微生物进行了基因组测序并与数据库进行对比,以期发现癫痫患者与健康人肠道菌群的不同,并通过研究KD后肠道菌群的变化,寻找可能有抗癫痫作用的菌株(表1)<sup>[9-19]</sup>。然而,各研究得出的结论并不一致,研究中报道 $\alpha$ 多样性升高的有3个、下降的有3个、没变化的2个;而从菌属/种/株水平上则没有一致的变化,这反映了肠

表 1 癫痫患者的肠道菌群特征及生酮饮食治疗后的改变

发表时间 (年)	作者信息	患者特征 (诊断, 例数, 年龄: 均数±标准差或四分位间距P25、P75)	与正常相比, 癫痫患者微生物群的变化	参考文献
2017	Xie G (中国)	儿童耐药性癫痫 (14例, 1.9±3.1月龄), 健康对照组 (30例, 最大3岁)	α多样性无变化, 变形菌 ( <i>Proteobacteria</i> ) 增加, 拟杆菌 ( <i>Bacteroides</i> ) 减少, KD治疗后变形菌 ( <i>Proteobacteria</i> ) 减少, 拟杆菌 ( <i>Bacteroides</i> ) 增加	[9]
2018	Peng A (中国)	成年耐药性癫痫患者 (42例, 28.4±12.4岁), 药物敏感性癫痫患者 (49例, 25.1±14.6岁), 健康对照组 (配偶65例, 29.4±13.8岁)。	药物敏感性癫痫与正常人类似, 耐药性癫痫α多样性增加, 稀有菌如梭状芽孢杆菌 ( <i>Clostridium</i> ) 等增加, 厚壁菌门 ( <i>Firmicutes</i> ) 和疣微菌门 ( <i>Verruciformis</i> ) 增加, 拟杆菌 ( <i>Bacteroides</i> ) 减少	[10]
2019	Huang C (中国)	小儿脑瘫和癫痫患者 (25例, 108.1±42.8月龄), 健康对照组 (21例, 70.4±20.9月龄)	α多样性升高, 双歧杆菌属 ( <i>Bifidobacterium</i> )、链球菌属 ( <i>Streptococcus</i> )、阿克曼氏菌属 ( <i>Akkermansia</i> )、肠球菌属 ( <i>Enterococcus</i> )、普雷沃氏菌属 ( <i>Prevotella</i> )、韦荣氏菌属 ( <i>Veillonella</i> )、罗氏菌属 ( <i>Rothia</i> ) 和梭菌属IV ( <i>Clostridium IV</i> ) 增加, 而拟杆菌属 ( <i>Bacteroides</i> )、粪杆菌属 ( <i>Faecalibacterium</i> )、布劳氏菌属 ( <i>Blautia</i> )、瘤胃球菌属 ( <i>Ruminococcus</i> )、罗斯拜瑞氏菌属 ( <i>Roseburia</i> )、厌氧棒状菌属 ( <i>Anaerostipes</i> ) 和副萨特氏菌属 ( <i>Parasutterella</i> ) 减少	[11]
2020	Safak B (土耳其)	成人特发性局灶性癫痫患者 (30例, 41.3±12.2岁), 健康对照组 (10例, 31.7±6.8岁)	α多样性升高, 变形菌门 ( <i>Proteus</i> )、弯曲杆菌属 ( <i>Campylobacter</i> )、代尔夫特菌属 ( <i>Delft</i> )、嗜血杆菌属 ( <i>Haemophilus</i> )、劳氏杆菌属 ( <i>Genus Laurella</i> )、奈瑟氏菌属 ( <i>Neisseria</i> )、梭杆菌门 ( <i>Fusobacterium</i> ) 增加, 厚壁菌门 ( <i>Firmicutes</i> )、拟杆菌门 ( <i>Bacteroidetes</i> )、放线菌门 ( <i>Actinobacteria</i> ) 减少	[12]
2019	Lindfeldt M (瑞典)	小儿癫痫患者 (12例, 7.7±4.5岁), 健康对照组 (11例, 父母)	α多样性下降。拟杆菌门 ( <i>Bacteroides</i> ) 和变形菌门 ( <i>Proteobacteria</i> ) 减少, 厚壁菌门 ( <i>Firmicutes</i> )、放线菌门 ( <i>Actinobacteria</i> ) 增加, KD治疗后放线菌 ( <i>Actinobacteria</i> ) 降低, 变形菌 ( <i>Proteobacteria</i> )、大肠杆菌属 ( <i>Escherichia coli</i> ) 增加	[13]
2020	Lee K (韩国)	儿童难治性癫痫 (8例, 1-7岁), 年龄匹配的健康对照组 (32例)	α多样性下降, 拟杆菌 ( <i>Bacteroides</i> )、放线菌 ( <i>Actinobacteria</i> )、变形菌 ( <i>Proteobacteria</i> ) 的降低, 疣微菌 ( <i>Verrucomicrobia</i> ) 比例增加	[14]
2022	龚帅正 (中国)	儿童局灶性癫痫 (10例, 5 (4, 8) 岁, 健康对照组 (14例, 6 (5, 9) 岁)	α多样性升高, 埃希菌属 ( <i>Escherichia</i> )、志贺菌属 ( <i>Shigella</i> )、链球菌属 ( <i>Streptococcus</i> )、龙包茨氏菌属 ( <i>Romboutsia</i> )、柯林斯菌属 ( <i>Collinsell</i> ) 和巨单胞菌属 ( <i>Megamonas</i> ) 增加, 粪杆菌属 ( <i>Megamonas</i> ) 和普雷沃菌属 ( <i>Prevotella</i> ) 减少, 奥卡西平治疗后多样性及上述增高的菌属减少, 粪杆菌属和普雷沃菌属增加	[15]
2018	郭晨 (中国)	难治性颞叶癫痫21例, 26 (18, 40) 岁, 健康对照 (21例家属, 27 (24, 33) 岁)	α多样性下降, 梭菌门 ( <i>Clostridium</i> ) 增加, 粪球菌属 ( <i>Coprococcus</i> )、瘤胃球菌属 ( <i>Ruminococcus</i> ) 减少	[16]
2020	黄晓利 (中国)	癫痫儿童 (96例, 13.58±6.48岁) 健康对照 (20例, 14.32±7.19岁)	拟杆菌 ( <i>Bacteroides</i> )、放线菌 ( <i>Actinobacteria</i> )、粪杆菌 ( <i>Faecalibacterium</i> ) 属减少, 厚壁菌 ( <i>Firmicum</i> )、变形菌 ( <i>Proteus</i> )、阪崎肠杆菌属 ( <i>Cronobacter</i> ) 增加;	[17]
2021	牛迪 (中国)	癫痫 (12例, 38.67±18.52岁), 正常对照 (14例, 41.16±15.49岁)	α多样性无差异, 幼婴粪杆菌属 ( <i>coprobacter</i> )、厌氧球形菌属 ( <i>Anaeroglobus</i> )、梭菌属IV ( <i>Clostridium IV</i> )、埃希氏菌属 ( <i>Escherichia</i> ) 减少, 丁酸球菌属 ( <i>Butyricoccus</i> ), 副普雷沃氏菌属 ( <i>Paraprevotella</i> )、布劳氏菌属 ( <i>Blautia</i> ) 增加	[18]
2018	Zhang Y (中国)	癫痫 (20例, 4.2 (1.2-10.3岁), KD治疗后	α多样性指数下降 KD后厚壁菌门 ( <i>Firmicutes</i> ) 丰度显著降低, 拟杆菌门 ( <i>Bacteroides</i> ) 水平升高	[19]

道生态系统的复杂性以及检测技术可能存在的缺陷, 这也提示我们, 目前的粪菌检测对于临床癫痫患者的临床诊断和治疗来说, 可能价值不大。但较为突出的是拟杆菌在较多报道中 (6/11 篇) 表现

为减少, 生酮饮食则增加拟杆菌 (2/2 篇), 我们推测, 这可能是生酮饮食有效机制之一。

## 2.2 粪菌移植治疗癫痫

我国学者 Zhao 等<sup>[20]</sup> 2017 年报道了全世界第

1 例粪菌移植成功用于治疗癫痫的临床病例。22 岁女性,有 17 年癫痫病史,在漏服丙戊酸钠的时候,她每年仍有 2-3 次癫痫发作,由于治疗克罗恩病,进行了 3 次粪菌移植,此后在停用丙戊酸钠的基础上,保持了 20 个月无发作,这提示粪菌移植可能治愈了其癫痫。这一病例报道上引起了人们对使用粪菌移植治疗癫痫的兴趣。但粪菌移植的缺陷在于难以获得大量正常的粪便,以及依赖于供体健康状况的安全性和疗效的不确定,实施较为困难。尽管有一些消化科医生已经开始尝试使用该技术治疗癫痫,但是目前未见更多的报道。

### 2.3 益生菌治疗癫痫

2019 年 Yeom 等<sup>[21]</sup>报道:新生儿的轮状病毒感染增加了癫痫发作的风险 4.46 倍,根据出生是否立即使用益生菌进行分层,发现布拉氏酵母菌和干酪乳杆菌可将轮状病毒阳性新生儿癫痫发作的风险降低 10 倍,这一研究也提示补充特定益生菌有降低病毒感染导致癫痫的作用。2018 年 Gómez-Eguílaz 等<sup>[22]</sup>发表了首个益生菌干预癫痫的 4 个月单臂临床试验,使用混合益生菌制剂,包括嗜酸乳杆菌 (*Lactobacillus acidophilus* DSM32241)、植物乳杆菌 (*Lactobacillus plantarum* DSM32244)、干酪乳杆菌 (*Lactobacillus casei* DSM32243)、瑞士乳杆菌 (*Lactobacillus helveticus* DSM32242)、短乳杆菌 (*Lactobacillus brevis* DSM11988)、动物双歧杆菌乳亚种 (*Bifidobacterium lactis* DSM32246)、乳双歧杆菌 (*B. lactis* DSM32247)、唾液链球菌嗜热亚种 (*Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* DSM32245)

添加治疗 43 例耐药性癫痫(既往平均用药 5.8 种,合并平均用药 2.8 种),反应率(减少发作 >50%)为 28.9%,只有 3 例患者报告不良事件:2 例为腹泻,但是可自愈,无需任何干预,另一例呼吸道感染认为与试验不相关,它被认为是一个安全有效的疗法。2021 年邓宇虹等<sup>[23]</sup>报道:使用拟杆菌属的脆弱拟杆菌 839 (*Bacteroides fragilis*, Bf839)添加治疗 47 例难治性癫痫的 4 个月单臂临床试验,反应率为 61.1%,而且有效组的用药种类显著低于无效组 ( $3.23 \pm 1.51$  vs.  $4.29 \pm 2.04$   $P=0.013$ )。这一疗效高于 Gómez-Eguílaz<sup>[22]</sup>的报道,这可能是菌株功效的特异性所致,但也可能是由于后者用药种类较少导致,众所周知,用药数量少提示病程更短或者病情更轻,更容易控制发作。该研究还进行了 12 个月的随访,12 个月的保留率为 57.4% (27/47),早期有 4 例患者报告了腹泻、便秘胃肠道反应,3 例不严重且可自愈,仅 1 例由于腹泻而退

出,未见其它严重和长期副作用。

2022 年邓宇虹等<sup>[24]</sup>继续报道了一个单独使用益生菌 (Bf839),治疗 15 例诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”新诊患者的回顾性研究。在 14 ~ 33 个月的随访期间,73.33% (11/15) 患者在随访期达到了 1 年缓解,这一数据甚至高于 Chen 等<sup>[25]</sup>报道的单药治疗新诊癫痫的无发作率 50%。此外,有 5 例患者在停止服菌后,在后续的随访期 6 ~ 15 个月间仍能保持无发作,这与我国张发明<sup>[20]</sup>报道的短期使用粪菌移植后,患者停药抗癫痫药后仍保持了随后 20 个月的无发作一致,提示益生菌有可能改变癫痫病理进展,患者不需要终身服药。研究发现:脆弱拟杆菌 (*Bacteroides fragilis*) 可以调节辅助 T 细胞 (Th1/Th2 细胞) 的平衡<sup>[26]</sup>; 激活调节性 T 细胞 (Regulatory cells, Tregs), 抑制炎症反应<sup>[27]</sup>, 在动物实验和临床报道中发现它在自身免疫性疾病中赋予患者好处<sup>[28-29]</sup>, 这可能是该菌在自身免疫相关性癫痫中取得明显疗效的原因。近年来癫痫的免疫性病因而得到越来越多的重视。有学者认为<sup>[30]</sup>: 在没有急性脑炎表现的情况下,越来越多的证据支持癫痫发作的自身免疫基础。尽管早期的免疫治疗与良好的预后相关<sup>[31]</sup>, 但国际抗癫痫联盟<sup>[32]</sup> 最近却指出: 自身免疫相关性癫痫的诊断是一个有挑战性的难题,且对抗癫痫药和免疫治疗效果均不佳,这可能由于没有针对病因和诊断延迟导致。由于益生菌较低的不良反应和依从性高,上述研究提示我们它有潜力作为诊断性治疗工具使用,这对提高自身免疫相关性癫痫的早期诊断率和缓解率、避免患者发展成难治性癫痫具有重要意义。

大约 50% 的成人和 80% 的儿童癫痫患者患有共病 (Comorbidity)<sup>[33]</sup>。在邓宇虹等的两项研究中发现,有 48% ~ 73% 患者自我报告共患病好转,包括认知改善、食欲好转、体重增加、情绪改善、睡眠改善、月经恢复正常、减少入院次数、频发口腔溃疡/扁挑体炎/唇炎/过敏性鼻炎/中耳炎消失或好转、腹痛减轻、头痛好转<sup>[23-24]</sup>。尤其是对认知的改善,这一结果与邓宇虹等在动物实验中发现 BF839 可改善明显脆性 X 综合征基因敲除 (Fmr1KO) 小鼠的学习记忆能力一致<sup>[34]</sup>。这些发现提示这些共患病可能与癫痫有共同的上游发病机制,尤其是免疫机制,因此才会一并改善,未来需要更多的高质量研究进一步观察。

雷特综合征 (Rett syndrome) 是一种 X 染色体上的 MeCP2 基因发生突变,导致智力低下和癫痫发作的遗传性疾病。有研究发现<sup>[35]</sup> Rett 患者的肠道

微生物  $\alpha$  多样性降低, 其厚壁菌门/拟杆菌门比率显著增加, 因此有学者推测可能通过调节肠道菌群来治疗该病<sup>[36]</sup>。邓宇虹等<sup>[23]</sup>的研究还报道了 BF839 对 2 例 Rett 患者的抗癫痫作用效果显著, 证实了这一猜想。如果在临床前<sup>[6,7]</sup>和临床试验中我们都观察到肠道菌群对肯定的遗传性癫痫有抗癫痫作用, 这提示一些遗传性癫痫也可能通过复杂的菌群-肠脑轴机制来致病。由于遗传性疾病普遍存在治疗困难的现状, 这一方法值得进一步尝试观察。

### 3 小结与展望

动物和临床研究均证实使用粪菌移植和特殊益生菌有抗癫痫的作用, 且无严重及长期副作用, 还可能改善共患病, 部分患者停止治疗还能保持一段时间不发作, 因此, 这将是一个可能改变癫痫病理进展的新疗法, 作为诊断性治疗工具的早期使用, 还有望提高自身免疫相关癫痫的早期诊断率和治愈率。未来迫切需要更多高质量的研究确认其疗效及揭示其机制。

**利益冲突声明** 所有作者无利益冲突。

#### 参考文献

- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, *et al.* The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- Sorboni SG, Moghaddam HS, Jafarzadeh-Esfehani R, *et al.* A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(1): e0033820.
- Olson CA, Vuong HE, Yano JM, *et al.* The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*, 2018, 173(7): 1728-1741.
- Citraro R, Lembo F, De Caro C, *et al.* First evidence of altered microbiota and intestinal damage and their link to absence epilepsy in a genetic animal model, the WAG/Rij rat. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 529-541.
- Medel-Matus JS, Shin D, Dorfman E, *et al.* Facilitation of kindling epileptogenesis by chronic stress may be mediated by intestinal microbiome. *Epilepsia Open*, 2018, 3(2): 290-294.
- Bagheri S, Heydari A, Alinaghipour A, *et al.* Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 43-50.
- Tahmasebi S, Oryan S, Mohajerani HR, *et al.* Probiotics and Nigella sativa extract supplementation improved behavioral and electrophysiological effects of PTZ-induced chemical kindling in rats. *Epilepsy Behav*, 2020, 104 (PtA): 106897.
- 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. *Epilepsy Res*, 2021, 169: 106506.
- Xie G, Zhou Q, Qiu CZ, *et al.* Ketogenic diet poses a significant effect on imbalanced gut microbiota in infants with refractory epilepsy. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(33): 6164-6171.
- Peng A, Qiu X, Lai W, *et al.* Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*, 2018, 147: 102-107.
- Huang C, Li Y, Feng X, *et al.* Distinct Gut Microbiota Composition and Functional Category in Children With Cerebral Palsy and Epilepsy. *Front Pediatr*, 2019, 7: 394.
- Safak B, Altunan B, Topcu B, *et al.* The gut microbiome in epilepsy. *Microb Pathog*, 2020, 139: 103853.
- Lindfeldt M, Eng A, Darban H, *et al.* The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2019, 5(1): 5.
- Lee K, Kim N, Shim JO, *et al.* Gut Bacterial Dysbiosis in Children with Intractable Epilepsy. *J Clin Med*, 2020, 10(1): 5.
- 龚帅正, 仇君, 吴丽文, 等. 局灶性癫痫患儿治疗前后肠道菌群的变化及意义. *中国当代儿科杂志*. 2022, 4(3): 290-295.
- 郭晨, 张宇, 刘备, 等. 难治性颞叶癫痫患者的肠道菌群分析. *立体定向和功能神经外科杂志*. 2018, 31(6): 333-336.
- 黄晓利, 曾定元, 龙易勤, 等. 癫痫儿童肠道菌群种类及Th17细胞水平的临床研究. *免疫学杂志*. 2020, 36(1): 64-68.
- 牛迪. 癫痫患者肠道菌群与脑脊液代谢组学分析. 硕士电子期刊出版信息: 2021年第03期网络出版时间: 2021-02-16—2021-03-15. 10.26994/d.cnki.gdlyu.2020.000453.
- Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, *et al.* Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168.
- Zhao FM, Cui BT, Zhang T, *et al.* Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19): 3565-3568.
- Yeom JS, Park JS, Kim YS, *et al.* Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev*, 2019, 41(1): 19-28.
- Gómez-Eguílaz M, Ramón-Traperó JL, Pérez-Martínez L, *et al.* The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study. *Benef Microbes*, 2018, 9(6): 875-881.
- 邓宇虹, 林楚慧, 操德智. 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. *癫痫杂志*, 2021, 7(4): 288-295.
- 林楚慧, 曾婷, 吴倩仪, 等. 脆弱拟杆菌839治疗新诊断“可能的自身免疫相关癫痫”的疗效. *癫痫杂志*, 2022, 8(4): 298-304.
- Chen Z, Brodie MJ, Liew D, *et al.* Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol*, 2018, 75(3): 279-286.
- Bowman LM, Holt PG. Selective enhancement of systemic th1 immunity in immunologically immature rats with an orally administered bacterial extract. *Infection & Immunity*, 2001, 69(6): 3719-27.
- Round JL, Mazmanian SK. Inducible Foxp3+ regulatory T-cell development by a commensal bacterium of the intestinal microbiota. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(27): 12204-12209.
- Erturk-Hasdemir D, Kasper DL. Finding a needle in a haystack: *Bacteroides fragilis* polysaccharide A as the archetypical symbiosis factor. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1417(1): 116-129.
- 林楚慧, 曾婷, 邓宇虹, 等. 脆弱拟杆菌 BF839 治疗寻常型银屑病: 一项单臂、开放初步临床试验. *生物工程学报*, 2021: 3828-3835.

- 30 Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133: 219-45.
- 31 Toledano M, Britton JW, McKeon A, *et al*. Utility of an immunotherapy trial in evaluating patients with presumed autoimmune epilepsy. *Neurology*, 2014, 82(18): 1578-1586.
- 32 Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al*. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmuneassociated epilepsy: Conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 33 Shlobin NA, Sander JW. Learning from the comorbidities of epilepsy. *Curr Opin Neurol*, 2022, 35(2): 175-180.
- 34 林楚慧, 曾婷, 林键泓, 等. 脆弱拟杆菌BF839可改善Fmr1KO小鼠的学习记忆能力及社交新奇偏好能力. *中华神经医学杂志*. 2022, 21 (4): 341-34.
- 35 Strati F, Cavalieri D, Albanese D, *et al*. Altered gut microbiota in Rett syndrome. *Microbiome*, 2016, 4 (1): 41.
- 36 Borghi E, Borgo F, Severgnini M, *et al*. Rett Syndrome: A Focus on Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 344.