

• 论 著 •

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



林楚慧¹, 曾婷¹, 吴倩仪^{2,3}, 操德智⁴, 黎冰梅^{2,3}, 邓宇虹^{1,2,3}

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. 广东省深圳市儿童医院 神经内科 (深圳 5180038)

【摘要】 目的 对单独服用脆弱拟杆菌 839 (*Bacteroides fragilis* 839, BF839) 以治疗“可能的自身免疫相关癫痫”的患者进行回顾性分析, 以寻找新方法治疗癫痫。方法 15 例新诊断且未经规范抗癫痫发作药物治疗的患者, 诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”, 给予单独口服 BF839 启动治疗, 回顾这部分患者的发作变化、共患病及脑电图改变、不良反应等信息。结果 在 14~33 个月的随访期间, 73.33% (11/15) 的患者在随访期达到了 1 年缓解, 7 例患者的缓解时间>24 个月, 4 例患者的缓解时间>30 个月。73.33% (11/15) 的患者自我报告共患病改善, 脑电图好转率为 57.14% (4/7), 无患者由于不良反应导致退出, 12 个月的保留率为 73.33% (11/15)。结论 首次报道早期单独应用肠道菌群制剂可有效治疗“可能的自身免疫相关癫痫”, 由于其较低的不良反应及对共患病的改善, 还可作为诊断性治疗工具使用。这不仅对显著提高自身免疫相关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, 还刷新了我们对癫痫病因的认知。

【关键词】 癫痫; 脆弱拟杆菌 839; 微生物群; 自身免疫相关癫痫

Assessing the effect of early use of bacteroides fragilis 839 in the treatment of “possible autoimmune-related epilepsy”

LIN Chuhui¹, ZENG Ting¹, WU Qianyi^{2,3}, CAO Dezhi⁴, LI Bingmei^{2,3}, DENG Yuhong^{1,2,3}

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, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 5180038, China
- Corresponding author: DENG Yuhong, Email: 1376708863@qq.com

【Abstract】 **Objective** To retrospectively analyze patients taking *Bacteroides fragilis* (BF839) alone for their “possible autoimmune-related epilepsy” to find new treatments for epilepsy. **Methods** 15 newly diagnosed patients who were not treated with standard Anti-seizure medications were diagnosed with “possible autoimmune-related epilepsy” and were given oral BF839 to initiate treatment. Seizure changes, self-reported improvement of comorbidities, EEG, adverse reactions and other information were reviewed. **Results** During the follow-up period of 14~33 months, 73.33% (11/15) patients achieved 1-year remission during the follow-up period, 7 patients had a remission time of more than 24 months, and 4 patients had a remission time of more than 30 months. 73.33% (11/15) of the patients reported that their comorbidities improved, and the EEG improvement rate was 57.14% (4/7). No patients withdrew due to adverse reactions, and the 12-month retention rate was 73.33% (11/15). **Conclusion** It is the first report that the early application of intestinal flora preparation alone can effectively treat “possible autoimmune-related epilepsy”, and it can also be used as a diagnostic treatment tool due to its lower adverse reactions and improvement of comorbidities. This is not only of great significance to significantly improve the early diagnosis rate and remission rate of autoimmune-related epilepsy, and to



prevent patients from developing refractory epilepsy, but also refreshes our understanding of the etiology of epilepsy.

【Key words】 Epilepsy; Bacteroides fragilis 839; Microbiota; Autoimmune-associated epilepsy

病因在癫痫患者的诊断和治疗中起着核心作用。“免疫性病因”确定了一组可以从病因治疗中获益的患者,并被2017年国际抗癫痫联盟(ILAE)作为一组独立的病因与结构、遗传、感染、代谢性、不明原因性并列为6大病因之一^[1]。2020年ILAE提出了继发于自身免疫性脑炎的急性症状性癫痫发作(Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis)及自身免疫相关癫痫(Autoimmune-associated epilepsy)这两个有诊断意义的概念术语^[2]。“自身免疫相关癫痫”被ILAE定义为免疫介导的脑部疾病的慢性癫痫发作^[2],这一概念与Levine^[3]于2002年提出并广为使用的自身免疫性癫痫(autoimmune epilepsy)概念有所重叠。尽管近二十年来发现了一些特异性神经抗体,但由于该类患者隐袭起病,临床表现复杂,还可能大量抗体阴性的患者,以至于2020年ILAE仍然认为自身免疫相关癫痫(或自身免疫性癫痫)的诊断是一个“挑战性的难题”^[2],并指出该类患者对抗癫痫发作药物(Anti-seizure medications, ASMs)、经典免疫治疗、手术治疗反应均差,往往发展成难治性癫痫,因此,临床急需有效的诊断和治疗方法。

本团队于2021年报道了脆弱拟杆菌839(Bacteroides fragilis 839, BF839)可安全、有效辅助治疗难治性癫痫,还可改善共患病^[4],基于它是一个具有强大免疫调节功能的肠道菌,我们认为BF839对免疫性病因癫痫的疗效可能更佳,由于其无严重副作用,已上市20年,还有潜力作为“自身免疫相关癫痫”的“诊断性治疗”工具。本文回顾了广州医科大学附属第二医院神经内科癫痫专科门诊就诊的15例不明原因、未经治疗的新诊癫痫患者,诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”,患者自愿选择单独口服BF839启动治疗,观察其长期的疗效,为探讨这一观点提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 研究对象 回顾性分析2019年8月—2021年2月在广州医科大学附属第二医院神经内科癫痫专科门诊就诊的15例患者,随访截止至2022年3月。本研究通过广州医科大学附属第二医院临床研究与应用伦理委员会审批(伦理批件号

为:2022-hg-ks-11)。

1.1.2 纳入标准 ①确诊为病因不明癫痫;②开始治疗前至少发作 ≥ 2 次/年;③脑电图有明确癫痫放电;④就诊前半年未经规范抗癫痫药治疗;⑤进行过“自身免疫相关癫痫量表”(表1)筛查,评分 >4 分,诊断考虑“可能的自身免疫相关癫痫”的患者。

1.1.3 排除标准 ①排除其它可选病因的癫痫(如外伤,明确的遗传性癫痫、代谢性病因、颅内肿瘤等);②治疗前1个月使用过其它益生菌或接受粪菌移植、偶然因素诱发且不伴脑电图异常的癫痫样发作的患者被排除在外。

1.1.4 退出标准 停药或不规则服用BF839超过月均剂量的20%。

1.2 方法

患者的临床资料是通过回顾性的病历资料获得的,由于发作不严重或出于对药物副作用的担心和参考既往曾有的临床研究经验^[4],15例患者选择了仅单独口服BF839启动治疗,回顾这部分患者的保留率、发作变化、ASMs添加及自我报告的共患病改善情况、脑电图、不良反应等信息。在研究中,通过电话或微信进行随访,研究结束时,共回顾随访了14~33个月。

1.3 疗效观察

1.3.1 主要观察指标 发作情况:记录患者服菌前后各时段的发作频率/次数;缓解,定义为在某一时段内完全无发作(一般为 ≥ 1 年);复发,定义为患者缓解一年后的癫痫复发。

1.3.2 次要观察指标 记录各时点的保留率、退出原因及退出前后发作改变、ASMs添加、患者自我报告的共患病改变、复查的脑电图改变、患者自我报告的不良反应(如益生菌常见的不良反应包括胃肠道反应:恶心、呕吐、腹泻、便秘、排气增加、皮疹等)。

1.4 统计学分析

所有数据采用SPSS 22.0统计软件分析和保存。本研究结果皆为描述性分析,计量资料均用($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率(%)表示。

2 结果

2.1 一般资料

共入组15例患者,其中男9例、女6例,在开



表 1 自身免疫相关癫痫筛查量表
Tab.1 Screening scale for autoimmune-related epilepsy

条目 Items	分数 Score
1、新发的不明原因癫痫	1
2、早期出现癫痫持续状态或发作频繁	1
3、伴精神症状、认知功能减退、抽动症或多动症或自闭症之一	1
4、发作前感染前驱症状(流涕、喉咙痛、低烧、腹泻等)	2
5、存在消化系统的慢性疾病(如长期便秘、腹泻、腹痛、消瘦等)	1
6、起病前有明显压力、精神刺激、失眠	1
7、细胞免疫异常(如白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、嗜酸或嗜碱细胞、淋巴细胞亚群标记物CD3、CD4、CD8、CD19、NK比例及绝对值)	1
8、体液免疫异常(如自身抗体组、抗核抗体、血管内皮细胞抗体、天疱疮抗体, 免疫球蛋白, 白介素6、肿瘤坏死因子、补体等)	1
9、合并12种经典自身免疫性疾病(1型糖尿病、银屑病、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、乳糜泻)	2
10、合并其它非典型的免疫性相关性疾病, 如过敏性鼻炎、鼻窦炎、湿疹、荨麻疹、颈部或腹腔淋巴结肿大、内分泌紊乱、食物过敏、乳糜泻、哮喘等	1
11、新发的难治性癫痫(至少两种ASMs耐药)	2
12、脑脊液检查结果与炎症反应一致	2
13、头颅磁共振提示多灶性损害(一侧或双侧内侧面颞叶、多灶性灰质、白质T2/FLAIR高信号, 或同时表现为脱髓鞘或炎症)	2
14、脑电图背景慢化, 或慢波增多(局灶或弥散)或多灶性的放电	2
15、检测到神经自身抗体(NMDA-R、GABAAR、GABABR、AMPA-R、DPPX、mGluR1、mGluR5、LGI1、CASPR-2、neurexin-3a、MOG等)	2
总分	22

注: ≥4分考虑可能的自身免疫相关癫痫

始入组时均未使用 ASMs 治疗; 年龄 2 ~ 22 岁, 平均年龄为 (8.20±5.81) 岁, 80% 为 12 岁以下儿童; 病程 1 ~ 84 个月, 平均病程 (25.73±31.52) 个月; 入组前每月发作次数 0.17 ~ 180.00 次, 平均每月发作次数 (12.85±46.25); 入组前头颅核磁共振/波谱 (MRI/MRS) 异常患者占 53.30% (8/15)。具体患者信息见表 2、3。

2.2 随访情况及保留率

所有患者均完成了 14 个月的随访, 6 个月的保留率是 100%; 持续服菌 12 个月以上的保留率为 73.33% (11/15); 完成 18 个月随访 13 例, 持续服菌 18 个月以上的保留率为 61.54% (8/13); 完成 24 个月随访 9 例, 持续服菌 24 个月的保留率为 44.44% (4/9); 完成 30 个月随访 5 例, 持续服菌 30 个月的保留率是 60.00% (3/5)。

2.3 发作次数的改变

2.3.1 随访时间 ≥ 12 个月的患者 随访时间 ≥ 12 个月 15 例, 在 0 ~ 12 月期间, 2 例 (患者 7、12) 分别在服菌后第 9、8 个月停菌退出。在无退出的 13 例患者中, 53.84% (7/13) 的患者在启动后的 1 年无发作, 退出的患者 7 也在启动后维持了 12 个月

无发作, 实际上无发作率为 57.14% (8/14)。由于益生菌的起效时间较慢, 一般为第 2 ~ 3 个月起效, 若自治疗的后半年开始计算, 78.57% (11/14) 的患者在 7 ~ 12 个月期间无发作。

2.3.2 随访时间 ≥ 18 个月的患者 随访时间 ≥ 18 个月 13 例, 在 0 ~ 18 个月间, 除了以上 2 例 (患者 7、12), 另外 2 例 (患者 9、13) 均在第 12 个月退出。在坚持服菌的 9 例患者中, 78.78% (7/9) 的患者 13 ~ 18 个月期间无发作, 若加上退出也无发作的患者 7 和 13, 13 ~ 18 个月的无发作率为 81.19% (9/11)。

2.3.3 随访时间 ≥ 24 个月的患者 随访时间 ≥ 24 个月 9 例, 在 0 ~ 24 个月期间, 5 例 (患者 1、2、6、7、9) 分别在第 18、24、19、9、12 个月退出。所有患者在 19 ~ 24 个月期间均无发作。

2.3.4 随访时间 ≥ 30 个月的患者 随访时间 ≥ 30 个月 5 例, 在 0 ~ 30 个月期间, 2 例 (患者 1、2) 分别在第 18、24 个月退出, 1 例 (患者 5) 在维持了 24 个月无发作后, 在第 25 个月服用花旗参后复发, 加药后很快控制。25 ~ 30 个月的无发作率是 80.00% (4/5)。

总体而言, 73.33% (11/15) 的患者在随访期达

表 2 15 例患者的详细情况
Tab.2 Details of 15 patients

患者编号 No.	年龄 (岁) Age (Years)	病程 (月) Course of disease (Months)	量表评分 Scale score	近1~3年基线发作次数 Baseline seizures in recent 1~3 years	总随访月数 (月) Total follow-up months (Months)	是否退出 whether to quit	退出月份 (月) Exit months for exit	退出原因 Reason for exit	BF839 干预后发作次数 Times of seizures after BF839 intervention				是否加药及 (第5月) Whether to add medicine (nth month)	头颅核磁共振/波谱 MRI/MRS
									7~12个月 7~12 months	13~18个月 13~18 months	19~24个月 19~24 months	25~30个月 25~30 months		
1	8.00	84.00	8.00	A 3次/12个月	32	是	18.00	治愈	0	0	0	0	否	异常 ^a
2	4.00	4.00	8.00	SE 3次/4个月	33	是	24.00	治愈	SE 1	0	0	0	否	正常
3	5.00	54.00	7.00	A 3次/12个月	33	否	/	/	0	0	0	0	否	异常 ^b
4	13.00	2.00	6.00	A 1次/2个月	32	否	/	/	0	0	0	0	否	异常 ^c
5	7.00	18.00	6.00	B 3次/18个月	32	否	/	/	0	0	0	B2	是(25)	异常 ^d
6	3.00	5.00	7.00	A2次/5个月	29	是	19.00	治愈	0	0	0	0	否	正常
7	10.00	3.00	5.00	A2次/3个月	26	是	9.00	治愈	0	0	0	0	否	正常
8	6.00	3.00	6.00	A 1次/3个月 B 4次/2个月	26	否	/	/	A1B14	A2B3	0	0	否	正常
9	18.00	72.00	8.00	A 2次/12个月 C 4次/1个月	24	是	12.00	好转/不严重	A1	0	A2	NA	是(19)	异常 ^e
10	2.00	19.00	8.00	A2次/12个月	22	否	/	/	A2	0	0	NA	否	正常
11	9.00	1.00	5.00	B 180次/1个月	20	否	/	/	C 90次/月 *6月	C 45次/月 *6月	NA	NA	否	异常 ^f
12	2.00	5.00	7.00	A 10次/5个月	20	是	8.00	好转/不严重	A1B9	A8B4	A5B15	NA	是(13)	正常
13	22.00	84.00	7.00	A 2次/12个月	20	是	12.00	好转/不严重	0	A1	0	NA	否	异常 ^g
14	10.00	3.00	8.00	B 2次/3个月	14	否	/	/	0	0	NA	NA	否	异常 ^h
15	4.00	29.00	7.00	A 7次/29个月	14	否	/	/	0	0	NA	NA	否	正常

注: MRI/MRS发作类型: a. 右侧海马神经信号缺失; b. 双侧顶枕脑白质信号异常; c. 右颞脚稍宽; d. 右侧海马略小; e. 右颞顶可疑信号增高; g. 双侧室旁白质小缺血灶; h. 左海马硬化。SE (status epilepticus): 癫痫持续状态; A: 伴意识障碍的强直-阵挛发作, 包括局灶性发作继发双侧强直阵挛发作、全面性起源的强直阵挛发作, 起源不明的强直阵挛发作, 其对患者的影响较大, 常导致外伤, 患者通常记载为严重的“大发作”; B: 局灶起源、有意识受损的运动或非运动发作, 全面性起源中除强直阵挛发作和肌阵挛发作之外的其它发作, 包括失神发作、强直发作、失张力发作。未知起源的强直阵挛发作外的其它发作和不能分类的发作, 患者通常记录为“中等强度发作”; C: 无意识受损的清醒的运动及非运动发作, 全面性起源发作中的肌阵挛发作, 通常对患者生活影响小, 患者通常记录为“小发作”。NA: 未达随访时间, 无数据

表 3 15 例患者的自身免疫相关癫痫筛查量表评分情况

Tab.3 The score of screening scale for autoimmune-related epilepsy of 15 patients

评分条目 Scoring item	分数 Score	No.1	No.2	No.3	No.4	No.5	No.6	No.7	No.8	No.9	No.10	No.11	No.12	No.13	No.14	No.15
1	1	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√
2	1		√													
3	1	√	√	√												
4	2	√	√				√	√			√		√			√
5	1					√	√	√	√	√	√		√		√	√
6	1													√		
7	1		√	√					√	√	√	√	√	√		√
8	1					√					√				√	
9	2															
10	1				√	√	√	√	√	√		√			√	
11	2															
12	2														√	
13	2	√		√	√					√		√		√		
14	2	√	√	√	√	√	√		√	√	√		√	√	√	√
15	2															
总分 Total score		8	8	7	6	6	7	5	6	8	8	5	7	7	8	7

到了 1 年缓解。7 例缓解时间>24 个月，4 例缓解时间>30 个月。患者 2 启动后在第 1 个月有 1 次癫痫持续状态，此后维持无发作 3 2 个月。26.67% (4/15) 的患者在随访期间未达到 1 年缓解。这 4 例未缓解的患者，有 3 例 (9、12、13) 分别在第 1 年内退出的，而缓解 ≥ 1 年的 11 例患者中，仅 1 例 (患者 7) 在 1 年内退出的。

2.3.5 退出原因及退出后观察 在随访的 14 ~ 33 个月期间，7 例患者陆续退出，退出的原因为：① 3 例自认为“发作好转/不严重”；② 4 例自认为“已治愈”。退出后的随访：2 例 (患者 9、12) 分别在第 12、8 个月退出后加重，其余 5 例患者 (1、2、6、7、13) 分别在第 18、24、19、9、12 个月退出，能继续保持无发作 6 ~ 15 个月。

2.4 抗癫痫发作药物使用

共有 20.00% (3/15) 的患者添加了 ASMs。2 例 (患者 9、12) 由于退出后发作增加而添加药物，此后均未达到无发作 > 6 个月。患者 5 在保持了 0 ~ 24 个月无发作后，第 25 个月因服花旗参后发作 2 次，遂加 ASMs，此后半年无发作。

2.5 共患病

73.33% (11/15) 患者自我报告共患病 (不限于脑部病变) 有好转。患者 1 报告口腔溃疡消失；患

者 2 报告焦虑情绪减轻；患者 3 报告认知改善；患者 4 报告过敏性鼻炎好转，患者 5 报告频发的扁桃体炎消失，体重增长，认知改善；患者 6 报告腹痛呕吐减轻，体重增加；患者 8 报告头痛腹痛好转；患者 11 报告频发的唇炎消失；患者 12 报告体力和食欲改善；患者 14 报告认知改善，体重增加；患者 15 报告频发的中耳炎消失。

2.6 脑电图

6 例患者在 1 年内复查了脑电图，4 例 (患者 2、4、5、11) 获得改善但未正常、2 例无改善 (患者 1、12、)；3 例患者在第 2 年复查了脑电图，2 例 (患者 4、5) 改善但未正常、1 例 (患者 10) 无改善。脑电图好转率为 57.14% (4/7)。

2.7 不良反应

所有患者服用 BF893 的过程中未报告明显不良反应，无患者由于不良反应而导致退出。其中 1 例患者 (患者 12) 停菌后加药，报告与丙戊酸钠同服时原有的腹痛加重 (单吃菌时曾减轻)，并出现食欲差、体重不增 (单吃菌时无此现象)。

3 讨论

自身免疫相关癫痫近 20 年来才被认为是癫痫的病因之一^[3]，其真正的发病率未知。我们最近对

至少有过 3 次复诊经历的门诊癫痫患者,进行了患者病因自我认知量表的调查,发现 50 例癫痫患者中无 1 例被医生告知或自己认为是“免疫相关性癫痫”病因,侧面反映了自身免疫相关癫痫的诊断率非常低。2019 年 Husari 等^[5]认为:所有病因不明的癫痫患者均应接受“抗体依赖的癫痫脑病量表评分(Antibody Prevalence in Epilepsy and Encephalopathy score, APE2)评分,若 APE2 \geq 4 可进行神经特异性抗体评估,若抗体阳性,则这些病例符合“确定的自身免疫相关癫痫”的标准;若抗体阴性(或者无法获得抗体检查),应考虑尝试免疫治疗的诊断试验,对免疫诊断性治疗试验良好反应或 APE2 评分 \geq 7,可诊断为“很可能的自身免疫相关癫痫”;对尝试免疫诊断性治疗效果不佳,但 APE2 评分量表 $>4\sim 6$ 分的患者,可诊断为“可能的自身免疫相关癫痫”。该量表的设计是基于大多数神经抗体阳性患者的临床表现制作的,然而自身免疫相关癫痫通常被认为主要是由 T 细胞介导的免疫炎症反应^[2],而不是 B 淋巴细胞抗体介导的,抗体阳性不应是诊断的“金标准”。因此我们认为:使用 APE2 量表作为筛查工具,会导致大量漏筛情况。本研究在其基础上结合肠道情况、患者的其它自身免疫合并症以及其它系统的自身免疫抗体阳性(免疫异常通常波及全身多个器官)、细胞免疫异常等指标,自拟了新的“自身免疫相关癫痫筛查量表”(表 1)。拟诊了 15 例“可能的自身免疫相关癫痫患者”。对他们的回顾分析结果显示:单独服用 BF839,可使 73.33%(11/15)的患者达到 1 年缓解,7 例患者的缓解时间 >24 个月,4 例患者的缓解时间 >30 个月。据 Kwan 等^[6]2018 年的报道:尽管上市了更多新型 ASMs,但新诊癫痫患者第一个 ASMs 的 1 年缓解率与 20 年前类似,仍为约 50%^[6-7]。这说明服用 BF839 的疗法对于这部分患者来说,可能较 ASMs 疗法更为有效。

自身免疫相关癫痫诊断困难的原因包括:抗体阳性的不同表型临床表现的多样化;对于不表现为急性脑炎特征、隐袭起病的初发患者,很少能立即进行抗体检测;存在大量抗体阴性的患者;即使进行免疫性诊断治疗,也因为目前免疫疗法一线糖皮质激素、血浆置换、静脉丙球、二线的利妥昔单抗、环磷酰胺、硫唑嘌呤等均存在不良反应大、价格昂贵的缺点,难以作为常规诊断性治疗工具。由于诊断的不及时导致患者在持续的免疫炎症损伤下,容易进展成难治性癫痫,这也许是既往研究发现“自身免疫相关癫痫的抗癫痫发作药物

治疗效果很差,免疫治疗通常也无效”^[2]的原因,而早期的免疫干预与良好的预后相关^[8]。近期有报道:对脑炎后和自身免疫相关癫痫进行生酮饮食,可使 30% 的患者达到 1 年缓解,70% 的患者减少 $>50\%$ 发作^[9],由于肠道菌群也被认为是生酮饮食起效的机制之一,提示这两种方法可能有共同的机制和疗效。本研究结果显示:使用肠道菌群制剂不仅有更高的 1 年缓解率,且副作用低,依从性好,无患者由于不良反应而导致退出,12 个月的保留率为 73.33%,显然更适合作为“诊断性治疗工具”。我们认为:对于所有病因诊断不明的癫痫患者,均应该进行“自身免疫相关癫痫筛查量表”筛查,对于 ≥ 4 分的患者,若进行肠道菌群的诊断性试验治疗有效,则可以考虑是“自身免疫相关癫痫”。

在未缓解的 4 例患者中,3 例是在 1 年内退出的。而缓解的 11 例患者中,仅 1 例是在 1 年内退出的,说明坚持治疗能带来缓解,这不仅从另一方面证实这是一个有效的疗法,也提示我们疗程最好超过 1 年。在退出治疗的 7 例患者中,5 例能保持停药后持续无发作 6~15 个月,表明其本身有“治愈”功能,而不仅仅是控制发作。原因可能是由于肠道菌群紊乱在自身免疫性癫痫的发病原因中占据了主要地位,肠道菌群的紊乱一旦得到纠正,患者病情则可以得到长期缓解,尤其对于儿童而言,菌群更容易定植。本研究组的患者 80% 为 12 岁以下儿童,可能意味着该疗法对儿童的复发率更低。

结果显示 73.33%(11/15) 患者的共患病得到改善,这与 2021 年我们发现 48.9%(23/47) 患者报告共患病好转相似^[4]。这些共患病往往不明原因,可能与癫痫有相同的免疫性发病机制,而针对肠道进行的免疫调节往往可以影响全身的免疫反应,故可以一并改善患者的脑部和其它系统的共患病。

我们也注意到:我国学者罗向阳等^[10]报道:静脉使用丙种球蛋白治疗各种类型的癫痫(MRI 异常患者占 56%),6 个月的评估,总体治疗有效率为 79%,其中首诊单独使用丙球的有效率为 89%,6 个月的缓解率为 24%;许继平等^[11]报道免疫球蛋白添加治疗难治性癫痫的近期总有效率为 77.8%。本团队最近的研究也发现 BF839 还可有效治疗难治性的遗传性和外伤性癫痫^[4],这些都提示临床上可能存在大量自身免疫相关癫痫未被诊断,或者免疫因素参与了大量癫痫患者的发病机制(尽管免疫因素可能不是主要病因),将来也可能在更广泛病因的癫痫中使用免疫疗法。

在过去的十年中,对肠道微生物在调节大脑功

能方面作用的研究迅速增加,微生物群和大脑通过多种途径相互沟通,包括免疫系统、微生物代谢产物、迷走神经和肠道神经系统等,越来越多的临床和临床前证据表明,肠道微生态失衡可能是神经系统疾病的关键易感性因素,包括阿尔茨海默病、自闭症谱系障碍、多动症、帕金森病等^[12]。目前也有临床研究发现应用肠道菌群制剂可有效治疗难治性癫痫^[4, 13-14],本研究则进一步增加了这个证据,因此,肠道菌群紊乱可能是癫痫的重要病因之一,具体的机制有待研究。

本文首次评估了早期单独使用肠道菌群制剂可有效治疗“可能的自身免疫相关癫痫”,由于其良好的安全性和依从性,还可以作为诊断性治疗的工具使用。这一可能极为有效的疗法,不仅能显著提高自身免疫相关癫痫的诊断率和治愈率,对避免患者进展成难治性癫痫有重要意义,还刷新了我们对癫痫病因的认知。由于采用回顾性研究设计,选择偏倚是本研究潜在的局限性。此外,样本量偏小,需要更多病例和更长期的研究。

利益冲突声明 所有作者无利益冲突。

参考文献

- 1 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- 2 Steriade C, Britton J, Dale RC, *et al.* Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia*, 2020, 61(7): 1341-1351.
- 3 Levite M. Autoimmune epilepsy. *Nat Immunol*, 2002, 3(6): 500.
- 4 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.
- 5 Husari KS, Dubey D. Autoimmune Epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 685-702.
- 6 Chen ZB, 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.
- 7 Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*, 2001, 42(10): 1255-1260.
- 8 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.
- 9 Husari KS, Cervenka MC. Therapy for the treatment of post-encephalitic and autoimmune-associated epilepsies. *Front Neurol*, 2021, 12: 624202.
- 10 罗向阳, 李平甘, 李栋方, 等. 免疫球蛋白治疗儿童癫痫的疗效及机制分析. *中华神经医学杂志*. 2010, 9(3): 299-303, 307.
- 11 许继平, 李玉莲, 苗丰莲, 等. 免疫球蛋白治疗儿童难治性癫痫的近、远期疗效与体液免疫功能的研究. *中国免疫学杂志*, 2003, 19(9): 649-650.
- 12 John FC, O'Riordan KJ, Cowan CSM, *et al.* The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- 13 He Z, 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.
- 14 Gómez-Eguílaz M, Ramón-Trapero 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): 875-888.