



电子、语音版

·述评·

肠脑轴与癫痫:进展与展望

凌肯, 杨治权

中南大学湘雅医院神经外科, 湖南长沙 410008

摘要: 癫痫作为一种异质性神经系统疾病,其治疗长期面临挑战。近年来肠脑轴研究的突破性进展揭示了肠道微生物群在癫痫发生、发展及治疗中的重要作用。肠道菌群失调与癫痫密切相关,微生物多样性的改变会影响癫痫发作易感性和治疗反应。以微生物群为靶点的干预措施,如益生菌、粪便微生物群移植和生酮饮食,在动物模型和临床研究中展现出治疗潜力。然而,这些干预措施的具体分子机制及其与抗癫痫药物的相互作用仍不明确。该文整合了肠脑轴与癫痫关联的最新证据,回顾了空间多组学技术推动的范式转变,探讨了微生物疗法面临的监管与伦理困境。并提出未来研究应整合多组学方法,以深化对肠-脑相互作用的理,优化基于微生物群的癫痫治疗策略。

关键词: 癫痫;肠脑轴;肠道菌群失调;益生菌;粪便微生物群移植;生酮饮食

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2026.01.001

The gut-brain axis and epilepsy: A comprehensive review and future prospects

LING Ken, YANG Zhiquan

Department of Neurosurgery, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: YANG Zhiquan, Email: yangzhiquan@csu.edu.cn

Abstract: Epilepsy is a heterogeneous neurological disorder, and its treatment has faced great challenges for a long time. Recent research advances in the gut-brain axis have revealed the important role of gut microbiota in the development, progression, and treatment of epilepsy. Gut microbiota dysbiosis is closely associated with epilepsy, and alterations in microbial diversity may affect the susceptibility and treatment response of seizure. Interventions targeting the microbiota, such as probiotics, fecal microbiota transplantation, and ketogenic diet, have shown therapeutic potentials in animal models and clinical studies. However, the specific molecular mechanisms of these interventions and their interaction with antiepileptic drugs remain unclear. This article summarizes the latest evidence on the association between the gut-brain axis and epilepsy, reviews the paradigm shift driven by spatial multi-omics technologies, and discusses the regulatory and ethical dilemmas surrounding microbiota-based therapies. In addition, it is proposed that future studies should integrate multi-omics approaches to deepen the understanding of gut-brain interaction and optimize microbiota-based therapies for epilepsy.

Keywords: epilepsy; gut-brain axis; intestinal flora dysregulation; probiotic; fecal microbiota transplantation; ketogenic diet

癫痫作为一种高度异质性的神经系统疾病,对其发病机制的研究与耐药性治疗一直是领域内的重要挑战。近年来,肠脑轴理论的突破性进展为理解癫痫发生发展

的跨器官调控网络提供了新视角。越来越多的证据表明,肠道菌群失调不仅是癫痫的潜在生物标志物,更可能通过代谢-免疫-神经等多维交互作用参与癫痫病理进程

基金项目: 国家自然科学基金(No.82371463)。

收稿日期: 2025-09-05; **修回日期:** 2025-12-09

作者简介: 凌肯(2000—),男,硕士研究生,主要从事癫痫及帕金森病方面的研究。Email:238112310@csu.edu.cn。

通信作者: 杨治权(1966—),男,主任医师,博士研究生导师,主要从事癫痫、帕金森病及三叉神经痛方面的研究。Email:yangzhiquan@csu.edu.cn。

(见图1,图片通过BioGDP.com生成)^[1-4]。尽管动物模型与临床研究已初步证实益生菌、粪便微生物群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等微生物干预措施的治疗潜力,但其作用途径的时空特异性及微生物-药物相互作用的分子基础仍有待系统阐释。此外,菌群特征与耐药性癫痫(drug-resistant epilepsy, DRE)治疗反应间的关

联机制尚未明确,这阻碍了精准诊疗策略的发展。本文基于肠脑轴理论进展,系统综述肠道微生物与癫痫研究的当前证据,审视空间多组学技术驱动的研究范式变革,并探讨通过肠道微生物干预癫痫的伦理争议与未来方向。

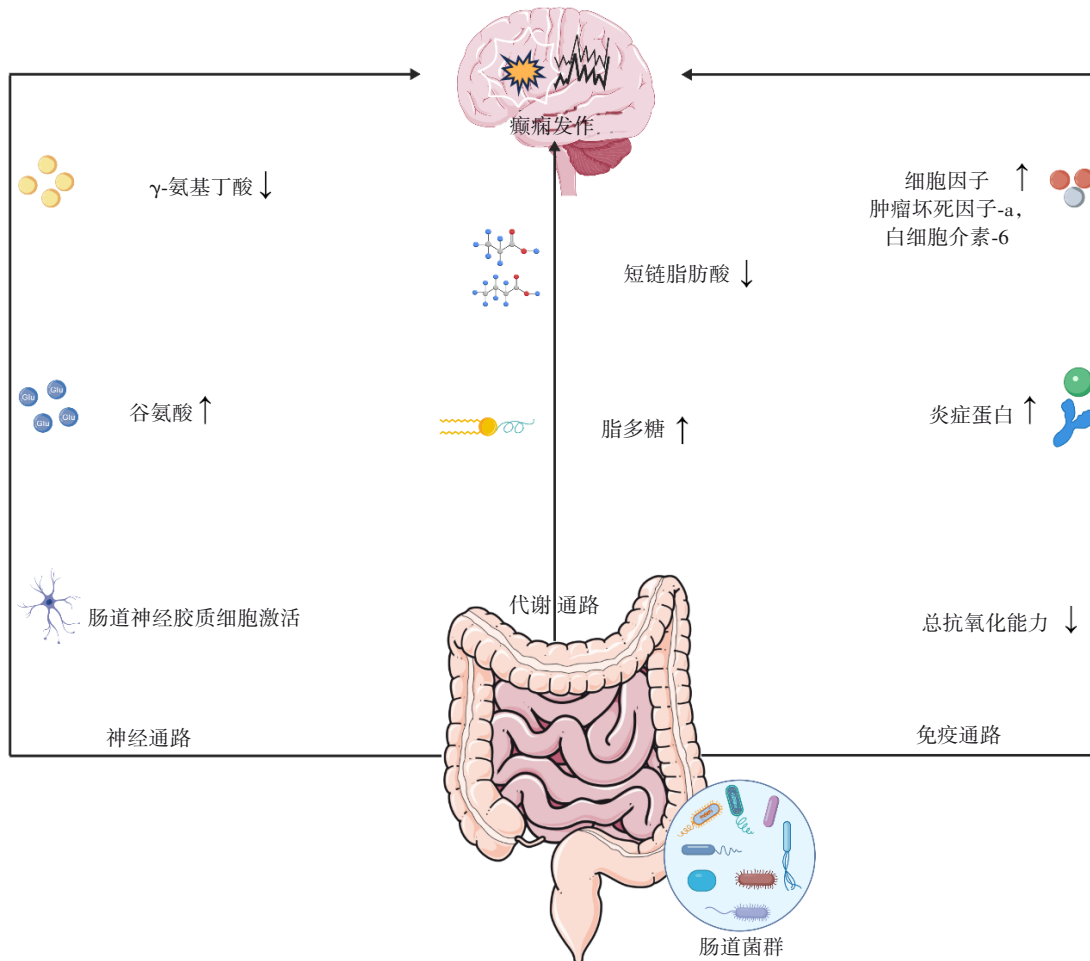


图1 癫痫发病过程中肠脑轴的潜在作用通路

1 动物实验

大量动物实验证据(见表1)强有力地表明,肠道菌群失调通过肠脑轴通路参与癫痫的发作与调控进程。

1.1 癫痫相关肠道失调的特征

研究表明,肠道菌群失调在癫痫动物模型中普遍存在。以癫痫犬为例,Silvestrino等^[5]发现其肠道微生物多样性降低,特征为产短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)的细菌(如*Faecalibacterium*)丰度降低,而机会性病原体(如*Escherichia coli*)增殖。在锂-匹罗卡品诱导的颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)大鼠模型中,Oliveira等^[6]观察到脱硫弧菌属(*Desulfovibrio*)丰度上升,该变化与促炎因子和兴奋性神经递质水平增高相关。此外,Miljanovic等^[7]在基因缺陷型癫痫模型(如模拟Dravet综

合征的Scn1a缺失小鼠)中发现微生物失衡,厚壁菌门(*Firmicutes*)-拟杆菌门(*Bacteroidetes*)比值升高,且与癫痫严重程度呈正相关。

1.2 肠道菌群失调对癫痫的直接影响

肠道菌群改变可直接影响癫痫发作易感性与癫痫活动。Zierath等^[8]通过不同饮食灭菌方式(如辐照灭菌与高压灭菌)的研究表明,采用不同饮食灭菌方式(如辐照灭菌与高压灭菌)改变肠道菌群,可显著影响小鼠脑脊髓炎病毒(Theiler's murine encephalomyelitis virus, TMEV)感染小鼠的急性发作频率及长期认知功能障碍,该效应与微生物群落结构改变(包括革兰阳性菌比例改变)相关。进一步的机制研究提示,肠道菌群失调或其代谢物紊乱是癫痫发生的关键中介环节。例如,抗生素诱导的

表1 “肠脑轴与癫痫”相关动物研究汇总

作者与年份	研究目标	方法	模型	主要发现
Olson等,2018	探究KD抗癫痫作用是否依赖肠道微生物	抗生素处理、无菌小鼠、FMT、代谢组学	小鼠(电诱导癫痫和自发强直-阵挛发作模型)	KD改变肠道微生物(<i>Akkermansia</i> 和 <i>Parabacteroides</i> 富集),其抗癫痫作用依赖微生物;移植KD菌群或特定菌可复制抗癫痫效果
Mu等,2022	靶向调控菌群模拟KD抗癫痫效果(IS模型)	抗生素、益生菌干预、行为测试	大鼠(IS模型)	KD和抗生素减少痉挛,特定益生菌模拟KD效果,改善运动和炎症指标
Shearer等,2023	比较间歇性与连续性KD对IS模型发作、菌群和线粒体功能的影响	线粒体功能检测、16S测序	大鼠(IS模型)	间歇性KD抗癫痫效果可逆,与菌群(<i>Streptococcus</i> 等)和线粒体功能相关
Prast-Nielsen等,2023	验证儿童KD菌群移植对小鼠癫痫的保护作用	FMT、宏基因组分析、代谢组分析、转录组分析、多组学网络整合	小鼠(癫痫模型)	移植KD儿童菌群降低小鼠发作敏感性
Lum等,2023	分析儿童KD治疗后的菌群功能及其移植对小鼠癫痫的影响	宏基因组/代谢组学、FMT、转录组分析	小鼠(癫痫模型)	KD改变儿童菌群功能(如氨基酸代谢),移植后小鼠癫痫发作减少,海马转录组变化
Zierath等,2024	饮食配方和灭菌方式对TMEV感染后急性发作及菌群的影响	16S rRNA测序、行为测试	C57BL/6J小鼠(TMEV病毒感染诱导癫痫模型)	饮食灭菌方式(辐照vs高压)影响发作频率和菌群组成(革兰阳性菌变化),与长期认知缺陷相关
Mu等,2024	研究外源性酮体对自发癫痫模型发作及菌群/真菌组的影响	酮酯给药、EEG记录、16S/ITS测序	Kena1-null小鼠(自发癫痫模型)	酮酯减少发作,改变菌群/真菌组(如 <i>Lactobacillus</i> 和 <i>Saccharomyces</i>),性别依赖性明显
Erickson等,2025	分析抗生素诱导菌群失调对TMEV模型发作及卡马西平疗效的影响	抗生素处理、药代动力学分析	C57BL/6J小鼠(TMEV感染模型)	菌群失调会改变发作表现和卡马西平疗效,但不影响血药浓度
Silvestrino等,2025	比较特发性癫痫犬与健康犬的粪便菌群差异	16S rRNA测序	犬(特发性癫痫模型)	癫痫犬菌群多样性降低,SCFA产生菌(<i>Faecalibacterium</i> 等)减少,机会致病菌增加

注:KD=生酮饮食;FMT=粪便微生物群移植;TMEV=小鼠脑脊髓炎病毒;SCFA=短链脂肪酸;EEG=脑电图;rRNA=核糖体核糖核酸;IS=婴儿痉挛症。

肠道菌群改变被证明可直接影响癫痫发作活动与药物反应:Erickson等^[9]发现,虽然抗生素预处理未改变卡马西平的血浆浓度,却能降低其抗癫痫疗效,提示肠道菌群可通过独立于药代动力学的途径影响药物活性。类似地,抗生素预处理完全消除了三辛酸甘油酯对戊四唑(Pentylenetetrazol, PTZ)诱导小鼠的抗惊厥保护作用,说明肠道菌群的存在是该干预措施起效的必要条件^[10]。Zou等^[11]进一步揭示,环丙沙星通过降低微生物代谢物吡嗪-3-丙酸水平增加发作易感性,而该效应可通过FMT逆转。

1.3 针对肠道菌群的干预在癫痫中的潜力

以肠道菌群为靶点的治疗策略在多种癫痫动物模型中已展现出显著干预效果。

1.3.1 益生菌

益生菌干预被证实具有神经保护作用。Mirzababaei等^[12]发现,布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)可通过

抑制氧化应激和神经炎症,减轻癫痫大鼠的发作严重程度。Ali等^[13]报道,益生菌与普瑞巴林联合给药,可改善PTZ诱导的癫痫小鼠的认知功能障碍,并减少神经元凋亡。在婴儿痉挛症(infantile spasms, IS)模型中,Mu等^[14]证实含有特定比例链球菌(*Streptococcus*)和乳球菌(*Lactococcus*)菌株的靶向益生菌补充剂,能够模拟生酮饮食(ketogenic diet, KD)所诱导的肠道菌群变化,并展现与之相当的抗癫痫效果,同时伴随抗氧化与抗炎反应的增强。类似地,补充能产生GABA的短乳杆菌*LAB6*,显著减轻PTZ点燃的SD大鼠的惊厥活动、炎症细胞因子变化,并有益于调节肠道健康。此外,在早产儿脑室周围白质软化症(periventricular leukomalacia, PVL)癫痫大鼠模型中,补充含有多种乳杆菌和双歧杆菌的复合益生菌,能降低癫痫发作频率和持续时间,并调节了肠道菌群组成^[15]。

1.3.2 FMT

多项研究已验证FMT的治疗潜力。Wu等^[16]与

Watanangura等^[17]分别通过小鼠和犬类模型证明,FMT可改善肠道菌群失调,延缓癫痫发作起病,同时减轻行为共病。更值得注意的是,Prast-Nielsen等^[18]通过实验揭示:将接受KD治疗的儿童粪便移植给受体小鼠,可降低其癫痫发作易感性。

1.3.3 KD与肠道菌群

KD的抗癫痫效应被认为至少部分通过重塑肠道菌群来介导。多项研究表明,KD通过改变微生物组成(如降低整体多样性、选择性富集阿克曼菌属 *Akkermansia* 和副拟杆菌属 *Parabacteroides* 等菌属)并调节其功能(包括增加5-7N15等神经保护类群、促进脂肪酸 β -氧化),从而发挥抗惊厥作用^[7,19-24]。具体而言,Xiong等^[19]发现KD的抗癫痫作用可能与微生物多样性降低及海马促甲状腺激素释放激素受体(thyrotropin-releasing hormone receptor, TRHR)的表达调控有关,其机制涉及神经活性配体-受体相互作用通路。Olson等^[22]则提出KD对特定微生物类群的富集作用可能与 γ -谷氨酰化氨基酸水平降低、海马 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)-谷氨酸比值升高相关。Lum等^[25]与Shearer等^[21]均证实,KD可通过改变微生物功能(尤其是增强线粒体代谢)抑制癫痫发作,但这些效应在停止饮食后是可逆的。在犬类模型中,Pilla等^[23]证实中链甘油三酯型KD能显著增加粪便微生物多样性并促进有益菌属生长。值得注意的是,菌群调控也是KD协同增效作用的关键机制:Eor等^[24,26]报道KD与特定益生菌(如乳杆菌 *Lactobacillus* MSK 408)联用可通过增强肠道屏障完整性、调节SCFA和GABA代谢实现协同抗癫痫;类似地,Mu等^[14]发现KD联合抗生素治疗可降低IS模型的痉挛发作频率。

2 临床研究

近年来,肠道菌群与癫痫的临床关联已成为神经科学研究的重要焦点(见表2)。大量证据表明,癫痫患者的肠道微生物呈现显著紊乱,这种紊乱不仅与疾病的发生、发展密切相关,还可能通过肠脑轴影响癫痫的病理进程。以下将阐述“肠脑轴与癫痫”相关的最新临床研究发现。

2.1 肠道菌群失调:癫痫的关键特征与潜在标志物

大量临床研究一致表明,与健康人群相比,癫痫患者(包括各亚型)普遍存在肠道菌群失调现象。这种失调表现为微生物多样性降低及特定分类群丰度的显著改变。值得注意的是,此类微生物失衡不仅与疾病状态相关,更显示出作为诊断、预后和治疗反应预测生物标志物的潜力。

2.1.1 癫痫患者肠道菌群失调的广泛特征

多项独立研究揭示了癫痫患者肠道微生物群落结构的共性特征。Zhou等^[27]报道,癫痫患者中拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)的相对丰度升高,而厚壁菌门(*Firmicutes*)丰度降低;同时,血清色氨酸

和犬尿氨酸代谢物水平异常,提示这些代谢物可作为潜在辅助诊断生物标志物。Türay等^[28]发现,癫痫患儿携带独特菌属(如巨单胞菌属 *Megamonas* 和红蜡菌属 *Coriobacterium*),而健康对照组则富集黄腐菌属(*Flavohumibacter*)等类群。类似地,Hu等^[29]观察到热性惊厥患儿的肠道菌群 α -多样性显著降低,伴随厚壁菌门(*Firmicutes*)和疣微菌门(*Verrucomicrobia*)丰度下降,并建立了基于血清代谢物与罗氏菌属(*Rothia*)等特定细菌的分类诊断模型。

2.1.2 DRE的特异性菌群特征

DRE患者可能呈现出更具鉴别性的肠道菌群特征。Yuattana等^[30]与Riva等^[31]的研究均表明,DRE患者的微生物组成与健康对照组或药物应答者存在显著差异。具体而言,Yuattana等在某些耐药亚组中观察到弧菌科(*Vibrionaceae*)和格里蒙特菌属(*Grimontia*)的富集;而Riva等则发现 *Hungatella* 菌属丰度升高与耐药性相关。此外, Lee等^[32]指出,药物应答组以拟杆菌属(*Bacteroides*)和瘤胃球菌_g2(*Ruminococcus_g2*)水平较高为特征,而耐药组则表现为 *Negativicutes* (厚壁菌门 *Firmicutes* 中的1个纲)的增多。

2.1.3 特定癫痫类型的菌群改变特征

不同病因或共病的癫痫亚型也呈现出独特的肠道菌群失调模式。例如,Wei等^[33]报道,在伴焦虑共病的TLE患者中,埃希-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)增多,而瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)减少。在卒中后癫痫患者中,Wei等^[34]观察到SCFA的 *Faecalibacterium* 菌属减少,而致病性埃希菌属(*Escherichia*)增加。多项研究发现IS患者存在微生物异常:Zhou等^[35]与龚师正等^[36]均报道其放线菌门(*Actinobacteria*)水平升高,且机会性病原体如埃希-志贺菌属(*Escherichia-Shigella*)富集。值得注意的是,经抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)或促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)治疗后,这些菌群失衡往往趋于正常化,且伴随发作频率降低,提示微生物组成与疾病活动度存在动态关联^[35-36]。此外,基线肠道菌群特征与ACTH治疗反应相关:应答者表现出双歧杆菌属(*Bifidobacteria*)丰度升高,而无应答者则富集 *Odoribacter* 等菌属^[37]。在West综合征(IS的一种亚型)患儿中,阿克曼菌属(*Akkermansia*)丰度较健康对照组更高,但ACTH治疗后其水平显著下降^[38]。

2.1.4 肠道菌群紊乱与癫痫发病风险

产前环境因素与遗传易感性方面的研究进一步支持肠脑轴在癫痫中的作用。Gudnadottir等^[39]基于瑞典大型人群队列发现,产前暴露于抗生素和质子泵抑制剂会显著增加子代儿童期癫痫的风险,为“这些药物可能通过破坏胎儿或新生儿肠道菌群促进疾病发生”的假说提供了流行病学证据;Zeng等^[40]进一步采用孟德尔随机化分析

表2 “肠脑轴与癫痫”相关临床研究汇总

作者与年份	研究目标	方法	数据集	主要发现
Xie等, 2017	比较耐药癫痫婴儿与健康婴儿的菌群及KD的影响	16S rDNA 测序、MOTHUR 分析	14例癫痫婴儿、30例健康婴儿	癫痫组 <i>Proteobacteria</i> 增加; KD后菌群重塑, <i>Bacteroides</i> 增加
Xu等, 2021	分析 West 综合征患者 ACTH 治疗前后肠道菌群变化	16S测序, Kruskal-Wallis 检验	29例 West 综合征婴儿、29例健康对照	West 综合征患者 <i>Akkermansia</i> 丰度较高; ACTH 治疗后显著下降
Dahlin等, 2022	探索 KD 应答与肠道菌群、炎症标志物的关联	16S 测序、机器学习、炎症因子检测	28例耐药癫痫儿童(KD 治疗3个月)	基线 <i>Bifidobacteria</i> 和 TNF 较高者 KD 应答更好; KD后菌群和炎症谱趋同
Zhou等, 2022	比较局灶性癫痫儿童治疗前后肠道菌群和代谢通路变化	16S rDNA 测序、KEGG 富集分析	10例患者(治疗前后)、14例健康对照	治疗前 <i>Actinobacteria</i> 增加; <i>Escherichia-Shigella</i> 等富集; 治疗后菌群部分恢复; 碳水化合物代谢相关
Hu等, 2023	分析 FS 患儿的血清代谢组和肠道菌群特征	非靶向代谢组学、16S rDNA 测序	FS 患儿和对照的血清和粪便样本	FS 患者色氨酸代谢异常; 菌群 α 多样性降低; <i>Firmicutes</i> 和 <i>Verrucomicrobia</i> 减少
Wei等, 2023	分析 TLEA 的肠道细菌和真菌群落	16S rDNA 和 ITS-1 测序、高通量测序	51例 TLE 患者	TLEA 患者 <i>Proteobacteria</i> 增加, <i>Firmicutes</i> 减少; 真菌中 <i>Saccharomycetales</i> 富集
Zeng等, 2023	通过孟德尔随机化分析肠道菌群与癫痫的因果关系	孟德尔随机化、GWAS 汇总数据	MiBioGen(211个菌群 taxa)和 FinnGen(癫痫)GWAS 数据	Betaproteobacteria 和 Burkholderiales 与癫痫风险增加有因果关系
Zhou等, 2023	探索成人癫痫患者肠道菌群与血清代谢物的关联	宏基因组学、靶向代谢组学、多组学整合分析	癫痫患者和健康对照的粪便和血清样本	<i>Actinobacteria</i> 、 <i>Bacteroidetes</i> 增加, <i>Firmicutes</i> 减少; 色氨酸代谢异常; 微生物-代谢物相关性显著
Gudnadottir等, 2025	评估产前和早期抗生素/胃酸抑制剂暴露与癫痫风险的关联	基于注册数据的多变量 Cox 回归	708/903对母子(瑞典出生队列, 2006-2017)	抗生素(aHR 1.09)和胃酸抑制剂(aHR 1.38)暴露会增加患癫痫风险
Riva等, 2025	比较 MR 和 MS 癫痫儿童的肠道菌群组成	16S rRNA 测序、 α/β 多样性分析、多变量模型	41例患者(20例 MR, 21例 MS)和 27例健康对照	<i>Hungatella</i> 在癫痫组显著增加; <i>Siraenum</i> 比例在 MR/MS 间差异

注: KD=生酮饮食; rDNA=核糖体脱氧核糖核酸; DRE=耐药性癫痫; ACTH=促肾上腺皮质激素; TNF=肿瘤坏死因子; KEGG=京都基因与基因组百科全书; rRNA=核糖体核糖核酸; FS=热性惊厥; TLEA=颞叶癫痫伴焦虑; GWAS=全基因组关联研究; aHR=调整后的风险比; MR=耐药; MS=药物敏感。

证实了因果关联,揭示特定微生物类群——如 β -变形菌纲(*Betaproteobacteria*)和伯克霍尔德菌目(*Burkholderiales*)——可直接增加癫痫的遗传风险。

2.2 肠道菌群干预疗效

以肠道菌群为靶点的干预措施,尤其是KD,在癫痫治疗中已显示出临床疗效,其作用机制被认为部分源于对肠道菌群及其代谢产物的重塑。KD引起的菌群变化与治疗结局间的关联日益明确:Gong等^[41]报道,KD治疗能够逆转DRE患儿的肠道菌群失调,表现为双歧杆菌属(*Bifidobacterium*,部分亚型可能具有促炎作用)等菌属减少,而神经保护性SCFAs增加,提示微生物代谢物调控是其抗癫痫机制之一。Dahlin等^[42]进一步补充发现,KD治疗期间较高水平的双歧杆菌与较低水平的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)与良好发作控制呈正相关。

Zhang等^[43]的前瞻性研究证实,KD显著降低癫痫患儿肠道菌群 α -多样性,值得注意的是,治疗无应答者中梭菌目(*Clostridiales*)和瘤胃球菌科(*Ruminococcaceae*)富集,提示特定基线微生物结构可能预测KD疗效。Xie等^[44]同样证实,KD能有效重塑癫痫婴儿肠道菌群,包括显著降低变形菌门(*Proteobacteria*)丰度,且这种微生物改变与发作频率减少50%以上显著相关。

3 潜在机制

肠道菌群与肠道微环境通过肠脑轴影响癫痫发生发展的机制具有多因素、多层次的复杂性(见图2,图片通过BioGDP.com生成^[1]),主要涉及遗传易感性、微生物代谢物调控、神经炎症、氧化应激及神经递质平衡等关键环节。以下将展开详细论述。

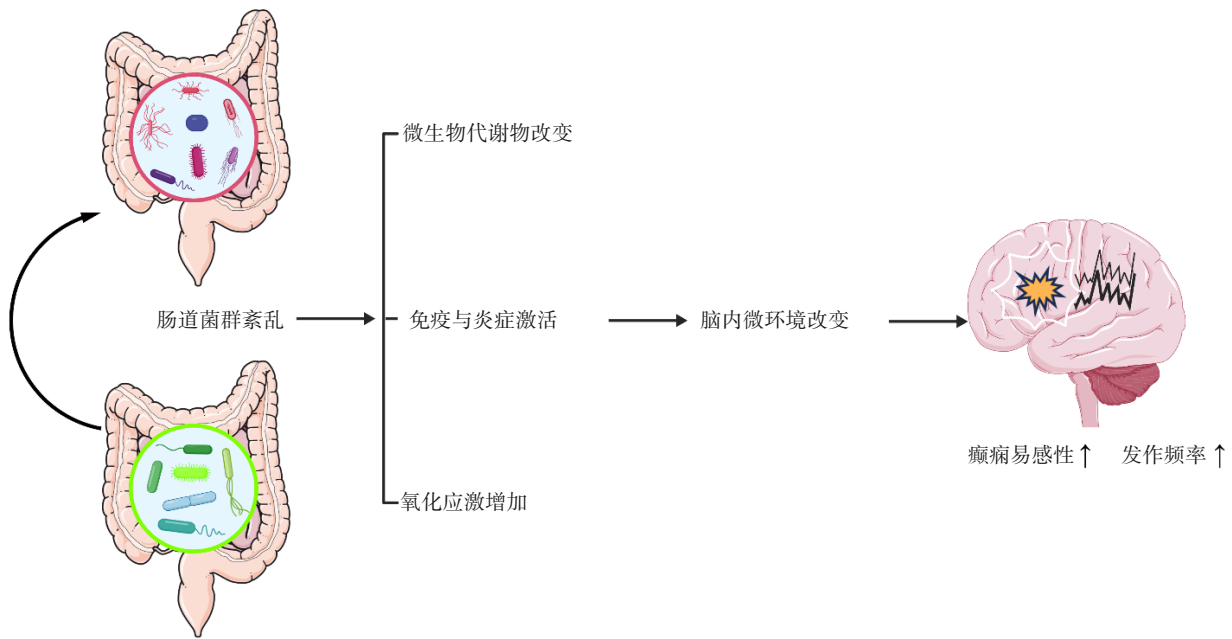


图2 “肠脑轴与癫痫”机制简图

3.1 遗传易感性与因果关联证据

孟德尔随机化研究揭示了特定肠道微生物类群与癫痫风险间的潜在因果关联。Wang等^[45]发现 *Fournierella massiliensis* 可能通过调节大颗粒低密度脂蛋白中游离胆固醇与总脂质比值影响癫痫风险,中介比例为-3.64%。Yang等^[46]鉴定出趋化因子CXCL11是连接 *Genus Family X III AD3011* 与癫痫的中介因子,并进一步证实9种炎症蛋白与特定癫痫亚型之间存在因果联系。Qiu等^[47]不仅发现白细胞介素-18(Interleukin 18, IL-18)等7种细胞因子对癫痫亚型具有影响,还报道韦荣球菌科(*Veillonellaceae*)丰度与儿童失神癫痫风险呈正相关。类似地,Zhang等^[48]发现特定细菌物种(如 *Gordonibacter pamelaiae*)和免疫细胞(如CD4⁺ ACs)与儿童失神癫痫存在特定关联。研究还发现7种肠道菌群介导了8种免疫细胞对癫痫的影响,其中 *Bacteroides caccae* 介导的CD33br HLA DR⁺ CD14dim AC细胞对全面性癫痫的影响最为显著。这些MR研究共同提供了重要的遗传流行病学证据,支持肠道菌群失调可能是癫痫发病的因果因素而非单纯共病现象。

3.2 微生物代谢物的神经保护与神经损伤作用

肠道微生物衍生的代谢物是介导肠脑通信的关键信使。Zhai等^[49]发现,关键的SCFA丁酸盐可通过抑制cGAS/STING信号通路、减少促凋亡蛋白Bax介导的神经元凋亡,发挥神经保护作用,从而缓解癫痫症状并延缓其进展。此外,Gallucci等^[50]证明,在病毒诱导的癫痫模型中,癫痫表型与产S-雌马酚的肠道细菌——阿德勒克雷祖菌(*Adlercreutzia*)的耗竭相关;外源性补充S-雌马酚可抑制内嗅皮层神经元的过度兴奋性,提示其作为新型抗

癫痫靶点的潜力。Verdoort等^[51]还观察到,特发性癫痫犬的血浆代谢组存在广泛异常,包括氧化应激、炎症和氨基酸代谢通路紊乱,且维生素B6水平显著降低。

3.3 神经炎症与氧化应激的核心作用

越来越多的证据表明,肠道菌群失调可引发全身及中枢神经系统炎症,并加剧氧化应激,从而共同促进癫痫的发生与发展。具体而言,Aygun等^[52]在PTZ诱导的癫痫大鼠模型中发现,补充益生菌可降低发作频率;该效应与促炎细胞因子(TNF- α 、IL-6)和氧化应激标志物(总氧化状态、一氧化氮)水平下降以及神经生长因子表达增加相关。类似地,Matta等^[15]证实短乳杆菌 *LAB6* 可减轻PTZ点燃大鼠的炎症细胞因子变化。Sherwani等^[53]则报道,2种芽孢杆菌预处理对PTZ小鼠具有显著的抗惊厥效果,部分归因于脑组织氧化应激的减少。在海人酸诱导癫痫模型中,Wang等^[54]也观察到,合生元(益生菌与益生元的组合)通过抑制神经炎症和氧化应激,有效缓解自发性癫痫发作和认知缺陷。此外,Bagheri等^[55]进一步证明,益生菌混合物能降低氧化应激、提高脑内抑制性神经递质GABA水平,从而减轻PTZ诱导的癫痫发作严重程度。Li等^[56]提出天然化合物薯蓣皂苷可能通过调控肠道菌群,抑制肠胶质细胞活化及其下游Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)-髓系分化初级反应蛋白88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)促炎信号通路,进而缓解癫痫。Ding等^[57]则揭示了瘤胃球菌(*Ruminococcus*)等肠道微生物可通过调控小胶质细胞向促炎M1型或抗炎M2型极化来影响癫痫进程。Chen等^[58]在PVL大鼠模型中发现,益生菌治疗能减少皮质小胶质细胞活化,并降低了脑脊液中促炎细胞因子TNF- α

的水平。

3.4 菌群重塑干预的神经调节机制

以微生物群为靶点的干预措施(包括益生菌、合生元、FMT和KD)通过多种神经调节途径发挥抗癫痫作用。这些策略通过重塑肠道微生物生态系统并调控其代谢产物,进而影响宿主神经元兴奋性与发作易感性。多项研究阐明了其分子与功能机制:Ishii等^[59]发现短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)可通过激活整合素连接激酶信号通路抑制癫痫活动,发挥神经保护作用;Citraro等^[60]在遗传性失神癫痫模型(WAG/Rij大鼠)中证实,FMT不仅能修复受损的肠道形态,还可降低发作频率,凸显了菌群重塑的治疗价值;Mengoni等^[61]进一步发现,移植癫痫动物的肠道菌群可显著降低受体小鼠的发作阈值,表明发作易感性可通过肠道微生物传递;Olson等^[22]的关键研究证明KD的疗效严格依赖于特定微生物类群(尤其是阿克曼菌*Akkermansia*和副拟杆菌*Parabacteroides*)的存在。使用抗生素清除肠道菌群或在无菌条件下会消除KD的保护作用,而移植经KD处理小鼠的菌群或补充特定菌株可恢复海马 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)/谷氨酸比值并降低发作易感性;Lum等^[25]补充指出,接受KD治疗儿童FMT的小鼠通过激活海马ATP合成通路增强抗发作能力,揭示了KD诱导神经保护的代谢基础。除饮食与微生物疗法外,部分药理化合物也通过微生物介导机制发挥抗癫痫作用:Li等^[62]报道新型化合物Q808通过重塑肠道菌群(增加乳酸杆菌和SCFA菌群)并调节海马神经递质(如乙酰胆碱),缓解PTZ诱导癫痫大鼠的发作;Gong等^[63]证明大麻二酚的抗癫痫效应部分源于减少促炎菌群(如螺杆菌*Helicobacter*)和改变关键微生物代谢物(如甘油磷酸胆碱)。

4 肠道菌群-AEDs的双向调控

4.1 AEDs对肠道菌群的影响

AEDs可显著改变肠道微生物群的结构与功能。Ilhan等^[64]发现,卡马西平和拉莫三嗪等AEDs根据其理化特性选择性抑制特定细菌菌株的生长;Thai等^[65]证实,托吡酯可富集约氏乳杆菌(*Lactobacillus johnsonii*)和产丁酸菌(毛螺菌科*Lachnospiraceae*);Zhou等^[35]报道,癫痫儿童在接受3个月奥卡西平治疗后,异常升高的埃希菌-志贺菌(*Escherichia-Shigella*)和链球菌(*Streptococcus*)丰度显著降低;Watanangura等^[66]指出,苯巴比妥虽未改变微生物群结构,但增加了犬粪便中总SCFA(尤其是丁酸盐)水平,且治疗应答者丁酸水平更高;Poolchanuan等^[67]揭示,丙戊酸可调控微生物脂肪酸合成(如诱导反式十八烯酸产生),提示其疗效可能受菌群代谢通路影响;Yang等^[68]观察到,环境卡马西平暴露会改变斑马鱼肠道菌群(如地芽孢杆菌*Geobacillus*和埃希菌-志贺菌*Escherichia-Shigella*增加)及抗生素抗性基因丰度,同时破坏肠道屏

障关键基因(如*TJP2a*)表达。然而与上述研究相反,García-Belenguier等^[69]发现苯巴比妥/咪达唑仑治疗30d未能改善癫痫犬的肠道菌群失调,瘤胃球菌科(*Ruminococcaceae*)(与GABA和SCFA产生相关)持续减少。

4.2 肠道微环境与微生物群对AEDs的影响

Amidu等^[70]的研究表明,罗勒油的抗惊厥作用依赖于完整的肠道菌群——使用抗生素清除菌群后,其疗效消失,且厚壁菌门-拟杆菌门比值升高可能参与调控该过程;Ilhan等^[64]发现双歧杆菌代谢产物可缓解AEDs对肠上皮细胞的毒性;De Caro等^[71]则证实,丁酸钠和 α -乳清蛋白通过减轻肠道炎症显著降低癫痫发作易感性,而丙戊酸在炎症性肠道环境中失效,提示炎症微环境可能削弱药物疗效。在TMEV癫痫模型中,Erickson等^[9]指出,抗生素诱导的肠道菌群失调显著改变了卡马西平的抗惊厥活性,使其延缓癫痫发作的效应消失。

4.3 DRE靶向菌群策略的突破

肠道微生物群在DRE中的作用日益受到关注。相关研究可分为3类:描述性研究、干预性研究与机制研究。

描述性研究主要通过比较患者组间肠道菌群的差异来揭示菌群失调与DRE的关联。例如Yuwattana等^[30]对86例儿童的分析发现,耐药组患者肠道中弧菌科(*Vibrionaceae*)等微生物类群富集,且相关代谢通路异常,提示菌群失调可能参与耐药机制;Lee等^[32]和Peng等^[72]在成人患者中也观察到耐药组负球菌纲(*Negativicutes*)或稀有菌群异常增多。此外,Dahlin等^[42]的研究表明,基线双歧杆菌水平与TNF水平可用于预测KD疗效,提示肠道菌群可作为癫痫预后生物标志物。

干预性研究探索调控菌群的治疗策略。Shariatmadari等^[73]的一项单臂试验显示,合生元(益生菌联合益生元)能显著降低DRE患儿的癫痫发作频率及照护负担。Shakoor等^[74]在小鼠模型中发现,联用益生菌与布瓦西坦可缓解癫痫发作和行为异常,并减轻神经炎症。这些结果支持菌群干预在DRE治疗中的潜力,但由于目前研究多基于动物模型或缺乏对照设计,仍需更多随机对照试验来推动其临床应用。

机制研究聚焦于菌群影响DRE的分子通路。Dai等^[75]的研究表明枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)可通过下调ATP结合盒亚家族B成员1(ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)转运蛋白的表达,减少AEDs外排,从而改善耐药性。这为肠道菌群与药物间的相互作用提供了实验证据,但因该研究基于体外细胞模型,其在人体内的适用性尚需进一步验证。

总体而言,现有研究共同表明,肠道菌群与药物间的相互作用是调控DRE的关键环节。微生物生物标志物有望成为诊断工具,而益生菌、合生元等干预策略或可为克

服耐药性提供新靶点。未来研究需整合多组学方法与临床转化研究,以深入阐明其作用机制。

5 空间多组学技术解析肠脑轴与癫痫

空间多组学技术因其能保留原位空间信息,为揭示肠脑轴在癫痫中的作用提供了新视角。

5.1 癫痫相关分子与空间微环境的定位

在TLE中,空间脂质组学分析显示,病灶区域的磷脂酰丝氨酸水平显著升高,同时伴随海马区钙信号通路紊乱,提示代谢异常可能与神经元兴奋性增强相关^[76]。蛋白质组学进一步发现不同TLE亚型(PET+/PET-)均存在线粒体功能向胞质过程转移的特征性转变;这一现象或许与穿越血脑屏障的微生物代谢物(如SCFA)的调控作用有关^[76]。另一项针对局灶性皮质发育不良的研究通过空间转录组学发现,畸形神经元中mTOR通路和自噬相关基因显著富集,而气球样细胞则高表达补体激活基因(C3、CLU)和炎症标志物(SERPINA3)^[77]。这种空间特异性的炎症激活,可能受肠道免疫信号的远程调控。

5.2 整合技术揭示神经炎症枢纽

在小鼠癫痫模型中,空间转录组学分析显示海马区CCL5/CCR5信号通路上调;该通路介导的星形胶质细胞激活与神经元变性可被CCR5拮抗剂(马拉韦罗)抑制^[78]。值得注意的是,C-C基序趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)作为一种趋化因子,其表达可能受肠道菌群失调诱导的全身炎症状态影响,提示其可能成为肠脑轴互作的潜在靶点。此外,联合单细胞与空间转录组学分析发现,中颞回L5-6神经元中神经肽Y与胶质细胞原纤维酸性蛋白质等基因的空间稳态遭到破坏^[79]。神经肽Y同样参与肠道神经调控,进一步提示其可能作为肠脑轴中的双向信号分子。

5.3 向肠脑轴延伸的研究策略

空间多组学可实现微生物群-宿主互作。例如,在局灶性皮质发育不良小鼠模型中观察到的髓鞘脂类(如硫苷脂)减少^[80],可能与肠道菌群代谢物对宿主脂质代谢的直接调控有关;同样,癫痫海马组织中炎症通路(如IL-17、TNF)的激活^[78],或许源于肠道通透性增加导致的微生物抗原进入血液。

当前空间多组学已揭示癫痫背景下代谢紊乱、神经炎症及钙信号失调的空间异质性特征,这些过程很可能受到肠脑轴的调控。未来研究需采用跨尺度整合策略,将脑组织空间分子图谱与肠道微生物组、血清代谢组数据相结合,例如构建“菌群-代谢物-脑区”互作网络,并利用空间多组学定位肠道来源分子(如脂多糖、色氨酸代谢物)在癫痫脑组织中的分布与作用靶点^[76,78,80]。此外,应设计跨器官(肠-脑)空间多组学队列研究,并结合菌群干预实验,以直接验证肠道信号对癫痫脑区特定分子网络的影响。在技术层面,Xenium等^[81]高分辨率空间平台有

望实现肠-脑互作关键分子的单细胞分辨率图谱绘制,为靶向干预提供精准的空间坐标。

6 伦理争议焦点

微生物菌群移植在癫痫领域的应用犹如行走在伦理的钢丝上,一端悬垂着患者迫切的治疗希望,另一端则挂着未知的神经系统风险。唯有通过严谨的科学和透明的监管,才能找到平衡的支点。基于对多项研究的系统分析,围绕微生物菌群移植(尤其是FMT)治疗癫痫的伦理争议可归纳为以下核心焦点。

6.1 治疗机制与长期风险的不确定性

FMT治疗癫痫的理论基础是“肠脑轴”假说,即肠道菌群可能通过神经、免疫和代谢途径影响大脑活动。然而,该机制在癫痫领域缺乏直接的临床证据,现有支持主要来自动物研究^[82-83]。这种不确定性引发两大伦理问题:第一,知情同意的挑战——患者可能因“治疗性误解”高估获益、低估风险。癫痫患者多为难治性病例,可能因求治心切而忽视FMT的探索性性质,甚至隐瞒病史或滥用药物^[84];第二,长期神经行为风险:动物研究表明,移植菌群可改变宿主神经递质水平(如5-羟色胺)和行为特征(如焦虑与认知模式)^[82-83]。若无意中移植与抑郁或孤独症相关的菌群,则可能加重癫痫共病症状,且此类风险在短期内难以评估^[82,85]。

6.2 监管框架与临床应用边界的争议

欧盟将FMT归类为“组织移植”,并据此要求实施严格的供体筛查与质量管理^[86];相比之下,美国食品药品监督管理局将其视为“生物制品/药物”,通常需申请新药临床研究许可(除难治性艰难梭菌感染外)^[82]。这种监管差异导致FMT用于癫痫治疗时缺乏统一标准,可能引发监管套利行为(例如患者流向监管相对宽松的地区就诊)。目前,FMT仅在复发性难治性艰难梭菌感染中获明确批准,其用于治疗癫痫属于超说明书用药范畴。

6.3 供体筛查与隐私保护的复杂性

癫痫的微生物疗法可能需要特定的微生物谱,但“最优供体”的选择标准尚未建立。目前的供体筛查主要侧重于排除传染性疾病,而未能评估与神经功能相关的特性(例如供体的焦虑或认知特征)^[82-83]。宗教文化偏好(如素食供体)进一步限制供体库的规模,可能导致治疗延迟^[87]。此外,粪便样本含有供体DNA和独特的微生物特征(即“微生物指纹”),这些信息可能被用于身份识别,或用于推断健康状况(例如肥胖倾向、精神疾病史)。一旦发生数据泄露,可能导致歧视或保险拒保等风险^[82-83]。

6.4 商业化的剥削风险与公平性挑战

一方面,部分企业将未经充分验证的FMT疗法包装为“神奇疗法”,宣称其可“增强脑功能”或“治疗神经系统疾病”,并收取高昂费用(例如单次FMT胶囊价格超过500美元)^[82-83]。这使得部分癫痫患者可能因迫切求治而

承受沉重的经济负担。另一方面,严格的供体筛选与个体化匹配(如肠型配对)可能使FMT成为一种“奢侈品治疗”。低收入患者或因此被迫选择高风险方案,例如使用未经充分检测或不合格的粪便样本(包括来自家庭成员或其他非规范来源的样本)^[82,87]。

7 结论

新近证据支持肠脑轴在癫痫中的作用,标志着对该疾病复杂病理生理机制认知及潜在治疗路径的重大范式转变。动物与临床研究一致表明,肠道菌群失调在癫痫发作、疾病进展及治疗反应中具有关键作用,凸显了基于微生物的干预策略(如益生菌、FMT和KD)的治疗潜力。然而,尽管这些方法前景广阔,其转化为临床可行疗法仍面临挑战,包括潜在分子机制尚未完全阐明、微生物与AEDs相互作用的特异性不明,以及个体化治疗策略的复杂性。

基于肠道菌群分析的癫痫精准医疗潜力日益显现,但仍存在多重障碍:监管标准不一、长期风险相关的伦理问题,以及供体筛查与数据隐私等挑战。这些因素强调需建立全面且全球统一的监管框架,并采取审慎平衡的策略以推动微生物疗法的临床转化。

未来研究应聚焦于整合多组学方法、开发标准化菌群干预方案,并通过严格设计的临床试验审慎评估其风险与收益。通过上述努力,肠脑轴有望成为癫痫个体化治疗的基石,为DRE患者提供新的治疗希望。

参 考 文 献

- [1] JIANG S, LI HQ, ZHANG LWY, et al. Generic diagramming platform (GDP): a comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.
- [2] ZHU HX, WANG W, LI Y. The interplay between microbiota and brain-gut axis in epilepsy treatment[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1276551.
- [3] KUNDU S, NAYAK S, RAKSHIT D, et al. The microbiome-gut-brain axis in epilepsy: pharmacotherapeutic target from bench evidence for potential bedside applications[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3557-3567.
- [4] FUSCO F, PEROTTONI S, GIORDANO C, et al. The microbiota-gut-brain axis and epilepsy from a multidisciplinary perspective: clinical evidence and technological solutions for improvement of *in vitro* preclinical models[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7(2): e10296.
- [5] SILVESTRINO M, PIROLO M, BIANCO A, et al. Idiopathic epilepsy in dogs is associated with dysbiotic faecal microbiota[J]. *Anim Microbiome*, 2025, 7(1): 31.
- [6] OLIVEIRA MET, PAULINO GVB, DOS SANTOS JÚNIOR ED, et al. Multi-omic analysis of the gut microbiome in rats with lithium-pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(10): 6429-6446.
- [7] MILJANOVIC N, POTSCHKA H. The impact of *Scn1a* deficiency and ketogenic diet on the intestinal microbiome: a study in a genetic Dravet mouse model[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 178: 106826.
- [8] ZIERATH DK, DAVIDSON S, MANOUKIAN J, et al. Diet composition and sterilization modifies intestinal microbiome diversity and burden of Theiler's virus infection-induced acute seizures[J]. *Epilepsia*, 2024, 65(6): 1777-1790.
- [9] ERICKSON I, DAVIDSON S, CHOI H, et al. Intestinal dysbiosis alters acute seizure burden and antiseizure medicine activity in Theiler's virus model of encephalitis[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(8): 3022-3034.
- [10] YU F, JI JL, WANG Y, et al. Anti-epileptic and gut-protective effects of trioctanoin and the critical role of gut microbiota in a mouse model of epilepsy[J]. *Brain Res Bull*, 2025, 227: 111401.
- [11] ZOU SN, LI YC, ZOU QH, et al. Gut microbiota and serum metabolomic alterations in modulating the impact of fecal microbiota transplantation on ciprofloxacin-induced seizure susceptibility[J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1403892.
- [12] MIRZABABAEI M, BABAEI F, GHAFGHAZI S, et al. *Saccharomyces boulardii* alleviates neuroinflammation and oxidative stress in PTZ-kindled seizure rat model[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2025, 398(2): 1625-1635.
- [13] ALI MH, RAZA Z, REHMAN Z, et al. Probiotics and pregabalin combination prevented ictogenesis, neurobehavioral abnormalities and neurodegeneration in pentylenetetrazole kindling model of epilepsy[J]. *Brain Res*, 2025, 1855: 149597.
- [14] MU CL, NIKPOOR N, TOMPKINS TA, et al. Targeted gut microbiota manipulation attenuates seizures in a model of infantile spasms syndrome[J]. *JCI insight*, 2022, 7(12): e158521.
- [15] MATTA T, BISHNOI M, GUPTA S, et al. GABA-producing *Levilactobacillus brevis* LAB6 mitigates pentylenetetrazol-induced gut-brain dysregulation in SD rats[J]. *J Neurochem*, 2025, 169(6): e70141.
- [16] WU YL, GU D H, LI J, et al. Role of the gut microbiota in cefoperazone/sulbactam-induced epilepsy in mice with chronic renal failure[J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2371551.
- [17] WATANANGURA A, MELLER S, FARHAT N, et al. Behavioral comorbidities treatment by fecal microbiota transplantation in canine epilepsy: a pilot study of a novel therapeutic approach[J]. *Front Vet Sci*, 2024, 11: 1385469.
- [18] PRAST-NIELSEN S. Fecal transfers from children on the ketogenic diet mimic the anti-seizure effect in mice[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113570.
- [19] XIONG WT, LIN XH, LIN X, et al. A ketogenic diet affects gut microbiota by regulating gut microbiota and promoting hippocampal TRHR expression to combat seizures[J]. *J Mol Neurosci*, 2024, 74(4): 104.
- [20] MU CL, KESLER M, CHEN XY, et al. Exogenous ketones exert antiseizure effects and modulate the gut microbiome and mycobiome in a clinically relevant murine model of epilepsy[J].

- Epilepsia, 2024, 65(12): 3676-3688.
- [21] SHEARER J, SCANTLEBURY MH, RHO JM, et al. Intermittent vs continuous ketogenic diet: impact on seizures, gut microbiota, and mitochondrial metabolism[J]. *Epilepsia*, 2023, 64(8): e177-e183.
- [22] OLSON CA, VUONG HE, YANO JM, et al. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic Diet[J]. *Cell*, 2018, 173(7): 1728-1741.e13.
- [23] PILLA R, LAW TH, PAN YL, et al. The effects of a ketogenic medium-chain triglyceride diet on the feces in dogs with idiopathic epilepsy[J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7: 541547.
- [24] EOR JY, SON YJ, KIM JY, et al. Neuroprotective effect of both synbiotics and ketogenic diet in a pentylenetetrazole-induced acute seizure murine model[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 174: 106668.
- [25] LUM GR, HA SM, OLSON CA, et al. Ketogenic diet therapy for pediatric epilepsy is associated with alterations in the human gut microbiome that confer seizure resistance in mice[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(12): 113521.
- [26] 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.
- [27] ZHOU KP, JIA LJ, MAO ZF, et al. Integrated macrogenomics and metabolomics explore alterations and correlation between gut microbiota and serum metabolites in adult epileptic patients: a pilot study[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(11): 2628.
- [28] TÜRAY S, CANGÜR Ş, KAHRAMAN G, et al. Can the gut microbiota serve as a guide to the diagnosis and treatment of childhood epilepsy? [J]. *Pediatr Neurol*, 2023, 145: 11-21.
- [29] HU BF, ZHU XF, ZHENG JP, et al. Changes of serum metabolomics and gut microbiota reveal specific characteristics of children with febrile seizures[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3516-3528.
- [30] YUWATTANA R, SUPARAN K, KERDPHOO S, et al. Altered gut microbiome profiles in epileptic children are associated with spectrum of anti-seizure medication responsiveness[J]. *Brain Res*, 2025, 1849: 149367.
- [31] RIVA A, SAHİN E, VOLPEDO G, et al. Medication-resistant epilepsy is associated with a unique gut microbiota signature[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2268-2284.
- [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.
- [33] WEI SC, MAI YR, HU L, et al. Altered gut microbiota in temporal lobe epilepsy with anxiety disorders[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1165787.
- [34] WEI DC, CHEN XP, XU J, et al. Identification of disordered profiles of gut microbiota and functional component in stroke and poststroke epilepsy[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(12): e3318.
- [35] ZHOU CC, GONG SZ, XIANG ST, et al. Changes and significance of gut microbiota in children with focal epilepsy before and after treatment[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 965471.
- [36] 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[J]. *中国当代儿科杂志*, 2022, 24(3): 290-296.
- [37] WAN L, YANG G, ZHANG S, et al. Investigation of the association between imbalance of the intestinal flora and infantile spasms: a pilot case-control study[J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(4): 819-833.
- [38] XU L, CHEN DD, ZHAO CY, et al. Decreased abundance of *Akkermansia* after adrenocorticotrophic hormone therapy in patients with west syndrome[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21(1): 126.
- [39] GUDNADOTTIR U, WICKSTRÖM R, GUNNERBECK A, et al. Prenatal and early childhood exposure to antibiotics or gastric acid inhibitors and increased risk of epilepsy: a nationwide population-based study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2025, 118(1): 206-217.
- [40] ZENG YJ, CAO S, YANG H. Roles of gut microbiome in epilepsy risk: a mendelian randomization study[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1115014.
- [41] GONG X, CAI QY, LIU X, et al. Gut flora and metabolism are altered in epilepsy and partially restored after ketogenic diets[J]. *Microb Pathog*, 2021, 155: 104899.
- [42] DAHLIN M, SINGLETON SS, DAVID JA, et al. Higher levels of Bifidobacteria and tumor necrosis factor in children with drug-resistant epilepsy are associated with anti-seizure response to the ketogenic diet[J]. *EBioMedicine*, 2022, 80: 104061.
- [43] ZHANG YJ, ZHOU SZ, ZHOU YF, et al. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168.
- [44] 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.
- [45] WANG X, DUAN HW, LU FF, et al. Anatomizing causal relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and epilepsy: a mendelian randomization study[J]. *Neurochem Int*, 2025, 183: 105924.
- [46] YANG H, LIU W, GAO TT, et al. Causal associations between gut microbiota, circulating inflammatory proteins, and epilepsy: a multivariable mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1438645.
- [47] QIU YJ, SONG BY, XIE MJ, et al. Causal links between gut microbiomes, cytokines and risk of different subtypes of epilepsy: a mendelian randomization study[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1397430.
- [48] ZHANG X, YANG ZL, GUO JJ, et al. Associations between the gut microbiota, immune cells, and different subtypes of epilepsy: a mendelian randomization study[J]. *Epilepsia open*, 2025, 10

- (4): 1133-1146.
- [49] ZHAI JX, WANG C, JIN L, et al. Gut microbiota metabolites mediate Bax to reduce neuronal apoptosis via cGAS/STING axis in epilepsy[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(12): 9794-9809.
- [50] GALLUCCI A, PATEL DC, THAI K, et al. Gut metabolite S-equol ameliorates hyperexcitability in entorhinal cortex neurons following Theiler murine encephalomyelitis virus-induced acute seizures[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(8): 1829-1841.
- [51] VERDOODT F, BHATTI SFM, MOLINA J, et al. Plasma metabolome reveals altered oxidative stress, inflammation, and amino acid metabolism in dogs with idiopathic epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(4): 1315-1328.
- [52] AYGUN H, AKIN AT, KIZILASLAN N, et al. Electrophysiological, histopathological, and biochemical evaluation of the protective effect of probiotic supplementation against pentylentetrazole-induced seizures in rats[J]. *Eur J Neurol*, 2023, 30(11): 3540-3550.
- [53] SHERWANI MK, KHAN JZ, GHAZANFAR S, et al. Pretreatment with probiotics (*Bacillus safensis* NMCC-189 and *Bacillus clausii*) prevents epileptogenesis in mice via modulation of BBB integrity, oxidative stress, and neurotransmitter balance[J]. *Inflammopharmacology*, 2025, 33(11): 6967-6981.
- [54] WANG X, YANG CY, YANG L, et al. Modulating the gut microbiota ameliorates spontaneous seizures and cognitive deficits in rats with kainic acid-induced status epilepticus by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 985841.
- [55] BAGHERI S, HEYDARI A, ALINAGHIPOUR A, et al. Effect of probiotic supplementation on seizure activity and cognitive performance in PTZ-induced chemical kindling[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 95: 43-50.
- [56] LI XY, LI J, JI J, et al. Gut microbiota modification by diosgenin mediates antiepileptic effects in a mouse model of epilepsy[J]. *J Neurochem*, 2024, 168(12): 3982-4000.
- [57] DING XM, ZHOU J, ZHAO L, et al. Intestinal flora composition determines microglia activation and improves epileptic episode progress[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 835217.
- [58] CHEN JS, TU MJ, CHANG YM, et al. Probiotics restore GABAergic neurons and attenuate postnatal seizures in periventricular leukomalacia[J]. *Nutr Neurosci*, 2025: 1-14.
- [59] ISHII T, KAYA M, MUROI Y. Oral administration of probiotic *Bifidobacterium breve* ameliorates tonic-clonic seizure in a pentylentetrazole-induced kindling mouse model via integrin-linked kinase signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(17): 9259.
- [60] 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[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(2): 529-541.
- [61] MENGONI F, SALARI V, KOSENKOVA I, et al. Gut microbiota modulates seizure susceptibility[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(9): e153-e157.
- [62] LI X, WANG Q, WU D, et al. The effect of a novel anticonvulsant chemical Q808 on gut microbiota and hippocampus neurotransmitters in pentylentetrazole-induced seizures in rats[J]. *BMC Neurosci*, 2022, 23(1): 7.
- [63] GONG XX, LIU LJ, LI XF, et al. Neuroprotection of cannabidiol in epileptic rats: gut microbiome and metabolome sequencing[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1028459.
- [64] ILHAN ZE, BROCHARD V, LAPAQUE N, et al. Exposure to anti-seizure medications impact growth of gut bacterial species and subsequent host response[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 167: 105664.
- [65] THAI K, TAYLOR MW, FERNANDES T, et al. Topiramate alters the gut microbiome to aid in its anti-seizure effect[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1242856.
- [66] WATANANGURA A, MELLER S, SUCHODOLSKI JS, et al. The effect of phenobarbital treatment on behavioral comorbidities and on the composition and function of the fecal microbiome in dogs with idiopathic epilepsy[J]. *Front Vet Sci*, 2022, 9: 933905.
- [67] POOLCHANUAN P, UNAGUL P, THONGNEST S, et al. An anticonvulsive drug, valproic acid (valproate), has effects on the biosynthesis of fatty acids and polyketides in microorganisms[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9300.
- [68] YANG YT, GUO XP, XU T, et al. Effects of carbamazepine on gut microbiota, ARGs and intestinal health in zebrafish[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 249: 114473.
- [69] GARCÍA-BELENQUER S, GRASA L, VALERO O, et al. Gut microbiota in canine idiopathic epilepsy: effects of disease and treatment[J]. *Animals (Basel)*, 2021, 11(11): 3121.
- [70] AMIDU SB, BOAMAH VE, EKUADZI E, et al. Gut-brain-axis: effect of basil oil on the gut microbiota and its contribution to the anticonvulsant properties[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 393.
- [71] DE CARO C, LEO A, NESCI V, et al. Intestinal inflammation increases convulsant activity and reduces antiepileptic drug efficacy in a mouse model of epilepsy[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13983.
- [72] PENG AJ, QIU XM, LAI WL, et al. Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 147: 102-107.
- [73] SHARIATMADARI F, MOTAGHI A, ARJMAND SHABESTARI A, et al. The effect of synbiotics in the treatment of drug-resistant epilepsy and the parental burden of caregivers: a single-arm pretest-posttest trial[J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 666.
- [74] SHAKOOR MU, TAREEN FK, REHMAN Z, et al. Probiotics by modulating gut-brain axis together with brivaracetam mitigate seizure progression, behavioral incongruities, and prevented neurodegeneration in pentylentetrazole-kindled mice[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(11): e70078.
- [75] DAI YY, WANG MY, ZHONG DX, et al. *Bacillus subtilis* plays a role in the inhibition of transporter ABCB1 in caco-2 cells[J].

- Epilepsy Res, 2022, 183: 106925.
- [76] VERMEULEN I, MOHREN R, NEUSINGER M, et al. Toward molecular phenotyping of temporal lobe epilepsy by spatial omics[J]. *Epilepsia*, 2025, 66(7): 2538-2553.
- [77] WANG YJ, WANG YH, GUO LN, et al. Spatial transcriptomics in focal cortical dysplasia type IIB[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12(1): 185.
- [78] ZHANG ZR, LI Y, JIANG SH, et al. Targeting CCL5 signaling attenuates neuroinflammation after seizure[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(1): 317-330.
- [79] HAN LJ, LIU JP, SONG YY, et al. Landscape of spatial disruption of homeostasis in the middle temporal gyrus of epileptic patients[J]. *Brain Res*, 2025, 1860: 149688.
- [80] VERMEULEN I, RODRIGUEZ-ALVAREZ N, FRANÇOIS L, et al. Spatial omics reveals molecular changes in focal cortical dysplasia type II[J]. *Neurobiol Dis*, 2024, 195: 106491.
- [81] LIU QL, SHEN CH, DAI Y, et al. Single-cell, single-nucleus and xenium-based spatial transcriptomics analyses reveal inflammatory activation and altered cell interactions in the hippocampus in mice with temporal lobe epilepsy[J]. *Biomark Res*, 2024, 12(1): 103.
- [82] MA YH, LIU JY, RHODES C, et al. Ethical issues in fecal microbiota transplantation in practice[J]. *Am J Bioeth*, 2017, 17(5): 34-45.
- [83] BUNNIK EM, AARTS N, CHEN LA. Physicians must discuss potential long-term risks of fecal microbiota transplantation to ensure informed consent[J]. *Am J Bioeth*, 2017, 17(5): 61-63.
- [84] KAHN SA, RUBIN DT. When subjects violate the research covenant: lessons learned from a failed clinical trial of fecal microbiota transplantation[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(11): 1508-1510.
- [85] HUSS J. Fecal transplant bioethics: beyond chicken little[J]. *Am J Bioeth*, 2017, 17(5): 48-50.
- [86] KELLER JJ, OOIJEVAAR RE, HVAS CL, et al. A standardised model for stool banking for faecal microbiota transplantation: a consensus report from a multidisciplinary UEG working group[J]. *United European Gastroenterol J*, 2021, 9(2): 229-247.
- [87] BOKEK-COHEN Y, RAVITSKY V. Cultural and personal considerations in informed consent for fecal microbiota transplantation[J]. *Am J Bioeth*, 2017, 17(5): 55-57.

责任编辑:王荣兵