



浅析肠道菌群与小儿癫痫的相关性

张万花

大理大学第一附属临床医学院, 大理大学第一附属医院儿科

摘要: 儿童癫痫患病率高, 癫痫儿童共病负担重, 难治性癫痫比例居高不下。肠道菌群作为新兴的医学概念, 在保持机体健康中是必不可少的因素。研究表明, 肠道菌群、大脑间的脑肠轴通过双向作用互相产生影响, 肠道菌群可能影响癫痫的发生与发作, 文章旨在回顾肠道菌群在癫痫发病过程及癫痫治疗中的作用的的相关研究。文章认为肠道菌群影响癫痫的发病机制主要是通过脑肠轴的双向通路, 通过影响神经、内分泌、代谢及免疫通路引起癫痫的发生发展, 能够为某些肠道菌群成为儿童癫痫的重要生物标记物提供理论基础, 为癫痫的尽早诊断与治疗提供新的思路。

关键词: 癫痫, 肠道菌群, 儿童, 脑肠轴, 炎症

An Analysis of the Correlation between Gut Microbiota and Childhood Epilepsy

Wanhua Zhang

The First Affiliated Clinical College of Dali University, Department of Pediatrics, first affiliated Hospital of Dali University, Dali, 671000, China

Physician, E-mail: 2679939256@qq.com

作者: 张万花, 医师, 邮箱: 2679939256@qq.com

联系方式: 云南省大理州大理市, 大理大学第一附属临床医学院, 大理大学第一附属医院儿科, 邮编: 671000

2958-8685/© Shuangqing Academic Publishing House Limited All rights reserved.

Article history: Received December 27, 2023 Accepted January 11, 2024 Available online January 12, 2024

To cite this paper: 张万花 (2024). 浅析肠道菌群与小儿癫痫的相关性. 儿科医学, 第1卷, 第2期, 1-10.

Doi: <https://doi.org/10.55375/mspe.2024.2.1>

Abstract: The prevalence of epilepsy in children is high; children with epilepsy have a heavy burden of comorbidities, and the proportion of refractory epilepsy remains high. As an emerging medical concept, gut microbiota is essential to maintaining body health. Many studies have shown that the gut microbiota and the brain-gut axis between the brain influence each other through bidirectional interactions. Relevant studies have shown that intestinal flora may affect the occurrence and onset of epilepsy. This article aims to review relevant research on the role of intestinal flora in the pathogenesis and treatment of epilepsy. This article believes that the gut microbiota affects the pathogenesis of epilepsy mainly through the bidirectional pathway of the brain-gut axis, causing the occurrence and development of epilepsy by affecting the nervous, endocrine, metabolic, and immune pathways, which can make particular intestinal flora an essential factor in childhood epilepsy. Biomarkers provide a theoretical basis and new ideas for early diagnosis and treatment of epilepsy.

Keywords: *Epilepsy, Gut microbiota, Children, Brain-gut axis, Inflammation*

癫痫是一种影响范围广泛且极为复杂的神经系统性疾病，具有反复性、自发性、刻板性及不可预测性，会对患儿的躯体、精神心理、认知以及社会功能等产生不同程度的影响。癫痫儿童的共病负担重（涉及抑郁、焦虑、痴呆等疾病），可能严重地延缓发育，降低大脑的功能，导致较高的死亡率(Andell Jason, 2021)。根据中国抗癫痫协会的统计数据，我国 0-14 岁的儿童，癫痫发病率达 151/10 万，患病率 3.45‰，小于 5 岁起病儿童占 50%左右(江载芳 et al., 2015)，全球现有癫痫患儿超过 3500 万，1/3 以上的癫痫患儿对抗癫痫药物无作用而发展为难治性癫痫(综述胡青青 et al., 2022)，虽然部分患儿还可采取外科手术治疗，但大约 50% 的癫痫患者的病因仍不明确(SG et al., 2022)，致病灶的确定本身也是难题，且手术切除部位的差异，亦会引起各种不良后果(FN et al., 2021)。因此，人们需要付出更大的努力去探索新的、多元化的预防、尽早诊断与治疗措施。

许多关于肠道菌群的研究表明，肠道菌群的特定组成可能会影响个体对癫痫的易感性和疾病的后续进展(Jackson et al., 2018)，这或许可以成为未来癫痫诊断的生物标记物或者新的治疗方法的突破点之一。但两者的相关性及其机制还未完全明确，文章从肠道菌群与大脑功能的相关性以及癫痫之间的关系等方面，探讨肠道菌群干预在控制癫痫发作中的机制和前景，综述如下。

一、肠道菌群概述

肠道菌群是一个复杂而动态的微生态系统，由大约 10^8 - 10^{13} 个细胞、超过 1000 个不同的物种构成，包括古细菌、细菌、真菌以及病毒等微生物，共同促进肠道菌群环境的平衡，其中细菌占主导地位，所以人们所说的肠道菌群，主要指的是肠道细菌，主要由拟杆菌门、厚壁菌门和放线菌门、变形菌门四大门类（约占 99%）等组成(ML & H, 2019)，肠道菌群之间相互作用并与宿主共同进化，具有消化、营养、代谢、内分泌、免疫、神经系统发育等多

种生理功能,可以对多种系统疾病的发生发展产生影响,尤其是神经系统疾病,如癫痫、孤独症、多发性硬化症等(De Caro C et al., 2019)。

肠道菌群是动态的、处于不断变动中的,可以随着相应的睡眠-觉醒、进食-禁食周期(X et al., 2015)及饮食调整等出现不同的变化,宿主的遗传倾向、年龄、环境因素、生活方式、及药物等多种因素,都会对肠道菌群的组成产生影响(SG et al., 2022)。肠道菌群的演替过程也极为复杂,人们对肠道菌群的初始建立时间存在一定争议。

观点 1 认为肠道菌群主要取决于出生前,相关的发现如: Kumbhare 等认为各种母体因素以及来自母亲的垂直微生物转移,以及与婴儿相关的水平环境传播和内部因素,在调节肠道菌群中发挥着至关重要的作用(Kumbhare et al., 2019)。出生时的胎龄及生产方式的选择也会引起肠道菌群的差异,足月儿的肠道菌群以大肠杆菌、拟杆菌和肠球菌为主,而早产儿则是以诸如酪酸梭菌、难辨梭菌等条件致病菌为主(RE & SD, 2019),这可以从侧面验证肠道菌群建立并非始于出生后。

观点 2 则认为肠道菌群的建立关键时期在出生后,胎盘及母体内是无菌的,儿童的肠道菌群定植始于分娩后(SG et al., 2022)。Korpela 等研究发现足月儿与早产儿肠道菌群的差异多在 6 月龄后被消除(Korpela et al., 2018)。在生产方式引起的肠道菌群改变的研究结果各异,剖宫产儿童肠道菌群多来自于母体皮肤及外周环境,以葡萄球菌科、棒状杆菌科等多见。而顺产儿童则以母体产道影响为主(Ferretti et al., 2018),常见双歧杆菌属、乳酸杆菌属等, Yi-Chao Shi 等研究发现顺产儿童的肠道菌群多样性远高于剖宫产儿童(Shi et al., 2018),但 Bokulich 等则认为剖宫产新生儿有更高的丰富度、多样性和均匀度,顺产新生儿则与母体肠道菌群有更高的相似度(Bokulich et al., 2016)。Rutayisire 等通过纳入 7 项研究进行系统回顾,发现出生后头三个月的婴儿肠道微生物群的多样性和定植模式与分娩方式显著相关,但观察到的显著差异在婴儿出生后 6 个月后消失(Rutayisire et al., 2016),即剖宫产和顺产的儿童在 6 月龄后肠道菌群也基本相似,出生后饮食成为肠道菌群的主要决定因素,王秋丽等发现母乳喂养及人工喂养的早产儿肠道菌群存在较大的差异(王秋丽 et al., 2017)。出生后 3-4 天母乳喂养的新生儿,其肠道菌群与初乳中的细菌更为相似,以双歧杆菌为优势菌,且存在更少的致病菌;人工喂养(奶粉)的婴儿肠道菌群会产生永久且显著的改变,出现难辨梭状芽孢杆菌、脆弱拟杆菌等(王秋丽 et al., 2017)。逐渐添加辅食后肠道菌群不断发育完善,结合胎龄及生产方式引起的肠道菌群差异均在 6 月龄基本消除,且多数儿童在 6 月龄开始辅食的添加,所以婴儿 6 月龄是一个重要节点。在生命第 1000 天以前,肠道菌群个体间差异大、变化快(Butel et al., 2018)。许多研究表明 3 岁龄开始,儿童肠道菌群开始逐渐接近成人模式,形成相对稳定、动态平衡的肠道菌群系统(Romano-Keeler & Sun, 2022; 孙琰婷 et al., 2020)。

肠道菌群现在被视为一个器官,还被比作人类的第二指纹,它的作用十分广泛,可促进新陈代谢、合成维生素,如 B 族维生素、维生素 K 等,并产生神经递质、酶辅助因子等生物化学活性物质,并产生包括神经递质和酶辅助因子等各种生物化学活性化合物(E & A, 2019),并可促进免疫细胞的发育、调节免疫系统功能等。总之,肠道菌群可影响免疫调节、

生长发育、消化吸收、新陈代谢等各个方面,被认为是生命早期正常发育以及终生健康的关键因素(A et al., 2019; 刘伟 et al., 2017)。

二、癫痫患儿肠道菌群变化

很多研究表明,与健康人相比,癫痫患儿肠道菌群的组成成分有一定的变化。Mosca 等通过对比癫痫患儿及其健康父母的肠道菌群发现,癫痫患儿有更多的梭菌,梭菌是一类与炎症相关的细菌,它增加了 IL-6、IL-12、IL-17 及 TNF α 的表达(M et al., 2019)。而瘤胃球菌属(*Ruminococcus*)及粪球菌属(*Coprococcus*)的丰富度明显下降,两者被称为丁酸盐产生菌,可参与生成短链脂肪酸--丁酸盐(M et al., 2019)。但年龄本身就是肠道菌群差异的因素,儿童与成年人在饮食、用药、免疫力等方面也存在差异,而这些因素本身就会对肠道菌群产生影响,所以研究结果并不完全可靠。Amanda 等采用高通量测序分析难治性癫痫患儿的肠道菌群结构,并与同年龄段相匹配的健康婴幼儿比较,来探讨肠道菌群改变在难治性癫痫发病中的作用发现难治性癫痫患者肠道菌群 α -多样性明显升高,认为双歧杆菌与乳酸杆菌的水平越低,癫痫发作就越频繁(A & A et al., 2019),此研究具有较好的对比性,但研究对象例数较少,结果不具有代表性。Ferreiro 等研究结果表明癫痫患儿肠道菌群的 α -多样性降低,拟杆菌以及变形杆菌的丰度也低于健康儿童,而纤毛虫菌和放线菌的丰度较健康儿童升高(A & G et al., 2019)。也有研究显示,丰度改变的具体肠道菌群类别略有不同。

相关研究均认为,癫痫患儿与健康人群的肠道菌群存在明显差异。Peng 等人发现,与癫痫发作次数较多的患者相比,每年癫痫发作次数不超过 4 次的患者双歧杆菌和乳杆菌的数量增加,预示着这两种菌株可能对抗癫痫药物的敏感性具有保护作用(Peng et al., 2018)。Marie 等对比了 12 名难治性癫痫患儿接受 3 个月生酮饮食治疗前后的肠道菌群,发现患儿经过生酮饮食后大肠杆菌的丰度增加,而肠道双歧杆菌、直肠肠杆菌以及小类杆菌属的丰度则降低(Lindfeldt et al., 2019)。相关研究结果都有一个共同点:癫痫患儿的肠道菌群与健康人群之间存在差异,现有研究结果的不同可能与实验者实验设计的不同、受试者的年龄和性别差异导致部分研究结果不能交叉比较有关(Husari & Dubey, 2019)。

Hilde 等用抗生素治疗 6 名耐药性癫痫患者,在治疗期间暂时无癫痫发作,停止抗生素治疗后 2 周内,对癫痫发作频率的影响逐渐减弱(HMH & van Ingen J, 2018)。抗生素除了抗炎之外,也可能改变了癫痫患儿的肠道菌群组成,但该研究并未监测肠道菌群情况,而且研究对象较少,并不具备代表性。

三、肠道菌群可能影响癫痫发作的机制

肠道菌群的紊乱或功能障碍与癫痫的发生和易感性密切相关。人类胃肠道与大脑间存在的肠-脑轴,是由神经、内分泌、代谢及免疫通路组成的双向联系(De Caro C et al., 2019),可以相互产生影响,肠道菌群在这个双向通道中占有重要作用,所以我们也称之为肠道菌群-肠道-大脑通路,肠道菌群影响癫痫发作的机制,核心或许就在此,具体可能过程如下:

肠道菌群可以通过免疫系统的激活(如炎症细胞因子及趋化因子的释放)来调节外周炎症反应的主动兴奋性而参与癫痫及癫痫发作过程。肠道中存在诸如 T 细胞(CD+4、CD+8T

细胞)、浆细胞、抗原提呈细胞(巨噬细胞、树突状细胞、肥大等)等免疫细胞,聚居在肠道中的微生物可以通过影响这些免疫细胞的功能及异化促进炎症反应过程(De Caro C et al., 2019)。在机体处于稳态情况下,肠道菌群会创造一种超低活性的免疫系统,各种 T 细胞及巨噬细胞聚集,分泌如 IL-1、TNF- α 等细胞因子,随血液循环进入全身但不会对健康造成影响(D., 2017)。许多研究发现,慢性炎症在癫痫发作中占有重要作用(A & AE, 2018; F et al., 2023; TS et al., 2022)。随着肠道菌群发生改变(包括数量及组成的变化)、胃肠道屏障渗透性的增加等,炎症反应上调,引起外周免疫系统的激活,增多的炎症细胞因子及趋化因子(如 IL-6、IL-1 β (可诱导 Th17 细胞的分化))会通过神经或者体液通路(小神经胶质细胞的激活、大脑中 Toll 样受体及 IL 受体的表达、传入迷走神经网络系统、血脑屏障的破坏等)触发中枢神经系统的炎症反应,从而通过降低癫痫发作的阈值,对癫痫发作的易感性产生短暂或者长期的影响(De Caro C et al., 2019)。同时也会陷入一个恶性循环:中枢神经系统炎症会导致细胞死亡,加强癫痫发作可能性,癫痫本身又会促进免疫细胞及小神经胶质细胞的激活,促进促炎细胞因子释放,加重癫痫发作。上述的细胞因子可以与脑血管中相应的受体结合,产生前列腺素,进而调节大脑的功能及活动,也可以改变神经递质的浓度,从而调节大脑中的通讯(Chu et al., 2019)。有实验研究已经表明癫痫的发生与 IL-6 和 IL-1 β 等促炎细胞因子水平升高之间存在显著联系,还有研究证明了细胞因子是驱动和调节人类 Th17 反应的关键, Th17 在稳态情况下,能抵御病原体的入侵,但在分解丝状菌定植的小鼠模型中,会通过肠道上皮细胞的分解丝状菌黏连的机制促进 Th17、Th1 的增殖,这个过程与自身免疫系统疾病密切相关, Th17 的增加在癫痫的发生发展中具有重要作用(黄晓利 et al., 2020)。

肠道菌群可以通过促进神经递质(如去甲肾上腺素、多巴胺、 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸、5-羟色胺、褪黑素、乙酰胆碱等(Illiano et al., 2020))神经肽(如 P 物质、降钙素、基因相关肽及 Y 神经肽等)的产生,经肠神经系统、迷走神经及调节外周受体的表达,向大脑发出信号(Heiss & Olofsson, 2019),激活免疫细胞产生促炎细胞因子。肠道菌群可以通过外周产生 γ -氨基丁酸(GABA)来调节大脑活动,代谢血清素前体,并调节与癫痫严重程度相关的脑源性神经营养因子(如突触素及脑神经营养因子等)(TFS et al., 2019)。有动物实验表明,生酮饮食可以使肠道微生物的组成发生变化,能够提高海马中 GABA 与谷氨酸的比率,并防止癫痫发作(Olson et al., 2018)。还有研究表明,在全身性癫痫中,谷氨酸、去甲肾上腺素及多巴胺表现为高活性, GABA 为低活性,而选择性多巴胺再摄取抑制剂在大剂量下可有抗癫痫作用(董棟 & 冯占辉, 2020),这又从侧面验证了肠道菌群可能通过神经递质影响癫痫的发作。

以变形杆菌及厚壁菌门为代表的肠道菌群,可以将膳食纤维发酵等作用后形成短链脂肪酸(如醋酸盐、丙酸盐及丁酸盐等),可以刺激肠神经元和肠内分泌细胞产生肠神经肽。短链脂肪酸在大脑生长、小神经胶质细胞(可以通过突触修剪来调节中枢神经系统神经网络线路的精确性)成熟及血脑屏障渗透性的调整、压力反应等过程中有重要作用(B et al., 2019)。短链脂肪酸在调节神经免疫内分泌、代谢平衡及机体炎症反应(一方面可以抑制结肠细胞及

免疫细胞中的组蛋白去乙酰化酶活性，促进组蛋白的高乙酰化(Wilson & Whelan, 2017)，进一步抑制炎症反应，另一方面，动物实验表明，丁酸盐通过影响调节 T 细胞进而抵御炎症反应(Reddel et al., 2019) 等中有重要作用(B et al., 2019; YP et al., 2020)，还可以通过直接作用于 G 蛋白偶联受体（如短链脂肪酸受体、游离脂肪酸受体 3、烟酸受体 2 等）、组蛋白修饰的过程影响大脑的功能，调节神经生理过程（包括神经网络功能、突触的可塑性及突触的新形成等过程），从而影响癫痫及癫痫发作(R et al., 2020)。还有研究在癫痫持续状态及颞叶癫痫的动物模型中发现了异常转录后的组蛋白及基因表达的改变(RM et al., 2018)，但到目前为止，并无癫痫患者中的相关报道。

下丘脑-垂体-肾上腺轴是应激反应中最重要的神经内分泌组成部分，动物研究表明，此轴可能存在促癫痫发作作用，与非癫痫对照大鼠相比，GAERS（Strasboursrg 基因缺失癫痫大鼠）的基线皮质酮水平升高，外源性皮质酮也显著增加癫痫发作发生率，皮质酮合成抑制剂甲替拉酮，完全消除了 GAERS 中的癫痫发作，并且癫痫发作可被抑制 2 小时以上(G et al., 2023)。Johannes 等报道了 9 个癫痫患者的叙述，发现压力与癫痫发作有联系，压力引起的睡眠中断，急性压力的形式，或压力后的放松等都有可能诱发癫痫发作(JD et al., 2018)。如果我们能更好地理解下丘脑-垂体-肾上腺轴与肠道菌群通路，或许对将来新的靶向治疗及非药物治疗来阻断癫痫发作，还有治疗癫痫的精神类并发症非常有用。

大脑的兴奋/抑制平衡是在谷氨酸脱羧酶及谷氨酰胺合成酶等作用下，由谷氨酸/谷氨酰胺、谷氨酸/ γ -氨基丁酸的持续交替作用形成的(VS & JLR, 2019)。当谷氨酸分泌增加， γ -氨基丁酸（GABA）分泌减少时，大脑的兴奋/抑制平衡被打破，产生高兴奋性及超同步的神经元活动，从而产生癫痫发作(M et al., 2014)。而 Liang 等发现，鼠李糖乳酸杆菌及长双歧杆菌注入小鼠体内，会增加 GABA-A 受体 $\alpha 5$ 及 σ 的表达，同时会明显地改善小鼠的不良情绪及行为(L et al., 2017)，但其涉及的具体机制目前无法阐明，未来研究可以更多地集中在肠道菌群在兴奋/抑制平衡中所起的作用，探究其在癫痫发作中的关键作用，为癫痫治疗提供新的思路。

总之，当肠道功能障碍/生态失调的信号沿着微生物群-肠道-大脑轴发送到大脑时，身体会做出一系列反应，导致免疫反应、过度 HPA-A 的激活、血脑屏障和肠道屏障的损伤以及与癫痫等疾病相关的生物活性肽升高，导致兴奋-抑制平衡失衡，从而影响癫痫的发作(Yue et al., 2022)。

四、通过肠道菌群控制癫痫的潜在前景

国内外已有利用肠道菌群治疗癫痫的研究，例如，粪菌移植（faecal microbiota transplantation, FMT）（通过外来菌群的介入，重建个体的肠道菌群，从而达到患者的内稳态(Vindigni & Surawicz, 2017)）以及益生菌补充剂等重建正常肠道菌群疗法能很大程度改善患者病情和预后，在一定程度上证明了肠道菌群在控制癫痫症状和延缓癫痫进展中可能发挥作用，并支持了通过调整肠道菌群扰乱不利的肠道菌群治疗难治性癫痫的观点(Braakman & van Ingen, 2018)。这样的干预可能通过影响肠道-大脑的相互作用直接影响癫痫发作的频率。

或许免疫联合微生物疗法可能是未来治疗儿童癫痫的关键策略。但是现有研究还在不断探索阶段，相信在未来不断的动物试验与临床实验研究中，会取得突破性进展。

综上所述，肠道菌群和癫痫密切相关，可以影响神经递质、免疫途径以及肠道菌群产物等方面来影响癫痫的发生发展。现有实验及临床研究表明，FMT、益生菌补充、生酮饮食等可减少癫痫的发作，但仍需不断探索研究，免疫联合肠道菌群疗法或许可成为降低癫痫易感性以及癫痫治疗的新切入点。

References:

- A, C., A, T., B, B., I, M., M, M., & FJ, T. (2019). Keto microbiota: A powerful contributor to host disease recovery. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 20(4), 415-425. <http://doi.org/10.1007/s11154-019-09518-8>
- A, F., G, D., & MA, C. (2019). Insights into How Probiotics Colonize the Healthy Human Gut. *Gastroenterology*, 156(3), 820-822. <http://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.01.022>
- A, R., & AE, M. (2018). The role of inflammation in the development of epilepsy. *Journal of Neuroinflammation*, 15(1), 144. <http://doi.org/10.1186/s12974-018-1192-7>
- A, V., Le Roy CI, F, R., N, R., TC, M., RP, M., W, L., de Rinaldis E, JT, B., JC, V., KE, N., TD, S., & M, F. (2019). Interplay between the human gut microbiome and host metabolism. *Nature Communications*, 10(1), 4505. <http://doi.org/10.1038/s41467-019-12476-z>
- Andell Jason, E. (2021). Neurodevelopmental and psychiatric comorbidities negatively affect outcome in children with unprovoked seizures-A non-systematic review. *Acta Paediatrica*, 110(11), 2944-2950. <http://doi.org/10.1111/apa.16026>
- B, D., Van Oudenhove L, B, V., & K, V. (2019). The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(8), 461-478. <http://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- Bokulich, N. A., Chung, J., Battaglia, T., Henderson, N., Jay, M., Li, H., D, L. A., Wu, F., Perez-Perez, G. I., Chen, Y., Schweizer, W., Zheng, X., Contreras, M., Dominguez-Bello, M. G., & Blaser, M. J. (2016). Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Science Translational Medicine*, 8(343), 343r-382r. <http://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>
- Braakman, H., & van Ingen, J. (2018). Can epilepsy be treated by antibiotics? [Letter]. *Journal of Neurology*, 265(8), 1934-1936. <http://doi.org/10.1007/s00415-018-8943-3>
- Butel, M. J., Waligora-Dupriet, A. J., & Wydau-Dematteis, S. (2018). The developing gut microbiota and its consequences for health [Journal Article; Review]. *J Dev Orig Health Dis*, 9(6), 590-597. <http://doi.org/10.1017/S2040174418000119>
- Chu, C., Murdock, M. H., Jing, D., Won, T. H., Chung, H., Kressel, A. M., Tsaava, T., Addorisio, M. E., Putzel, G. G., Zhou, L., Bessman, N. J., Yang, R., Moriyama, S., Parkhurst, C. N., Li, A., Meyer, H. C., Teng, F., Chavan, S. S., Tracey, K. J., Regev, A., Schroeder, F. C., Lee, F. S., Liston, C., & Artis, D. (2019). The microbiota regulate neuronal function and fear extinction learning [Journal Article]. *Nature*, 574(7779), 543-548. <http://doi.org/10.1038/s41586-019-1644-y>
- D., B. J. M. L. (2017). Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat.Immunol.*, 18, 851-860.
- De Caro C, LF, I., R, C., P, S., De Sarro G, A, C., JF, C., & E, R. (2019). Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 107, 750-764.

- <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.002>
- E, G., & A, F. (2019). Recent Advances on Microbiota Involvement in the Pathogenesis of Autoimmunity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2) <http://doi.org/10.3390/ijms20020283>
- F, F., A, G., I, S., A, L., & A, G. (2023). Epilepsy, Immunity and Neuropsychiatric Disorders. *Current Neuropharmacology*, 21(8), 1714-1735. <http://doi.org/10.2174/1570159X20666220706094651>
- Ferretti, P., Pasolli, E., Tett, A., Asnicar, F., Gorfer, V., Fedi, S., Armanini, F., Truong, D. T., Manara, S., Zolfo, M., Beghini, F., Bertorelli, R., De Sanctis, V., Bariletti, I., Canto, R., Clementi, R., Cologna, M., Crifò, T., Cusumano, G., Gottardi, S., Innamorati, C., Masè, C., Postai, D., Savoia, D., Duranti, S., Lugli, G. A., Mancabelli, L., Turroni, F., Ferrario, C., Milani, C., Mangifesta, M., Anzalone, R., Viappiani, A., Yassour, M., Vlamakis, H., Xavier, R., Collado, C. M., Koren, O., Tateo, S., Soffiati, M., Pedrotti, A., Ventura, M., Huttenhower, C., Bork, P., & Segata, N. (2018). Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Cell Host & Microbe*, 24(1), 133-145. <http://doi.org/10.1016/j.chom.2018.06.005>
- FN, G., AD, B., & RD, S. (2021). Advances in Epilepsy Surgery. *Pediatric Neurology*, 122, 89-97. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2021.06.004>
- G, D., E, O., G, H., C, P., TJ, O., & NC, J. (2023). Metirapone abolishes spike-wave discharge seizures in genetic absence epilepsy rats from Strasbourg by reducing stress hormones. *Epilepsia*, 64(6), 1684-1693. <http://doi.org/10.1111/epi.17584>
- Heiss, C. N., & Olofsson, L. E. (2019). The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Journal of Neuroendocrinology*, 31(5), e12684. <http://doi.org/10.1111/jne.12684>
- HMH, B., & van Ingen J. (2018). Can epilepsy be treated by antibiotics? *Journal of Neurology*, 265(8), 1934-1936. <http://doi.org/10.1007/s00415-018-8943-3>
- Husari, K. S., & Dubey, D. (2019). Autoimmune Epilepsy [Journal Article; Review]. *Neurotherapeutics*, 16(3), 685-702. <http://doi.org/10.1007/s13311-019-00750-3>
- Illiano, P., Brambilla, R., & Parolini, C. (2020). The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *FEBS Journal*, 287(5), 833-855. <http://doi.org/10.1111/febs.15217>
- Jackson, M. A., Verdi, S., Maxan, M. E., Shin, C. M., Zierer, J., Bowyer, R., Martin, T., Williams, F., Menni, C., Bell, J. T., Spector, T. D., & Steves, C. J. (2018). Gut microbiota associations with common diseases and prescription medications in a population-based cohort [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Nature Communications*, 9(1), 2655. <http://doi.org/10.1038/s41467-018-05184-7>
- JD, L., DC, T., & BS, K. (2018). Stress, seizures, and epilepsy: Patient narratives. *Epilepsy & behavior : E&B*, 80, 163-172. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.005>
- Korpela, K., Blakstad, E. W., Moltu, S. J., Strømmen, K., Nakstad, B., Rønnestad, A. E., Brække, K., Iversen, P. O., Drevon, C. A., & de Vos, W. (2018). Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates [Journal Article; Multicenter Study; Randomized Controlled Trial; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Sci Rep*, 8(1), 2453. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>
- Kumbhare, S. V., Patangia, D., Patil, R. H., Shouche, Y. S., & Patil, N. P. (2019). Factors influencing the gut microbiome in children: from infancy to childhood [Journal Article; Review]. *J Biosci*, 44(2)

- L, L., H, Z., S, Z., J, Y., & H, W. (2017). Effects of gut microbiota disturbance induced in early life on the expression of extrasynaptic GABA-A receptor $\alpha 5$ and δ subunits in the hippocampus of adult rats. *Brain Research Bulletin*, 135, 113-119. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.09.014>
- Lindefeldt, M., Eng, A., Darban, H., Bjerkner, A., Zetterström, C. K., Allander, T., Andersson, B., Borenstein, E., Dahlin, M., & Prast-Nielsen, S. (2019). The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 5(1), 5. <http://doi.org/10.1038/s41522-018-0073-2>
- M, D., S, M., B, M., & F, G. (2014). Physiological bases of the K⁺ and the glutamate/GABA hypotheses of epilepsy. *Epilepsy Research*, 108(6), 995-1012. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.04.001>
- M, L., A, E., H, D., A, B., CK, Z., T, A., B, A., E, B., M, D., & S, P. (2019). The ketogenic diet influences taxonomic and functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *Npj Biofilms and Microbiomes*, 5(1), 5. <http://doi.org/10.1038/s41522-018-0073-2>
- ML, R., & H, S. (2019). The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 16(6), 331-345. <http://doi.org/10.1038/s41575-019-0121-2>
- Olson, C. A., Vuong, H. E., Yano, J. M., Liang, Q. Y., Nusbaum, D. J., & Hsiao, E. Y. (2018). The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet [Journal Article; Research Support, N.I.H., Extramural; Research Support, Non-U.S. Gov't; Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S.]. *Cell*, 173(7), 1728-1741. <http://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.027>
- Peng, A., Qiu, X., Lai, W., Li, W., Zhang, L., Zhu, X., He, S., Duan, J., & Chen, L. (2018). Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Epilepsy Research*, 147, 102-107. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.013>
- R, C., A, L., De Caro C, V, N., ME, G. C., N, A., G, M. R., A, L., R, R., A, C., M, T., E, R., & De Sarro G. (2020). Effects of Histone Deacetylase Inhibitors on the Development of Epilepsy and Psychiatric Comorbidity in WAG/Rij Rats. *Molecular Neurobiology*, 57(1), 408-421. <http://doi.org/10.1007/s12035-019-01712-8>
- RE, M., & SD, T. (2019). Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biology*, 9(9), 190128. <http://doi.org/10.1098/rsob.190128>
- Reddel, S., Putignani, L., & Del, C. F. (2019). The Impact of Low-FODMAPs, Gluten-Free, and Ketogenic Diets on Gut Microbiota Modulation in Pathological Conditions [Journal Article; Review]. *Nutrients*, 11(2) <http://doi.org/10.3390/nu11020373>
- RM, H., DC, H., & FD, L. (2018). The Epigenetics of Epilepsy and Its Progression. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 24(2), 186-200. <http://doi.org/10.1177/1073858417705840>
- Romano-Keeler, J., & Sun, J. (2022). The First 1000 Days: Assembly of the Neonatal Microbiome and Its Impact on Health Outcomes [Journal Article]. *Newborn (Clarksville)*, 1(2), 219-226. <http://doi.org/10.5005/jp-journals-11002-0028>
- Rutayisire, E., Huang, K., Liu, Y., & Tao, F. (2016). The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: a systematic review [Journal Article; Review; Systematic Review]. *Bmc Gastroenterology*, 16(1), 86. <http://doi.org/10.1186/s12876-016-0498-0>
- SG, S., HS, M., R, J., & S, S. (2022). A Comprehensive Review on the Role of the Gut Microbiome in

- Human Neurological Disorders. *Clinical Microbiology Reviews*, 35(1), e33820. <http://doi.org/10.1128/CMR.00338-20>
- Shi, Y. C., Guo, H., Chen, J., Sun, G., Ren, R. R., Guo, M. Z., Peng, L. H., & Yang, Y. S. (2018). Initial meconium microbiome in Chinese neonates delivered naturally or by cesarean section [Journal Article; Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Sci Rep*, 8(1), 3255. <http://doi.org/10.1038/s41598-018-21657-7>
- TFS, B., CSM, C., MJ, C., TG, D., & JF, C. (2019). Making Sense of ... the Microbiome in Psychiatry. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 22(1), 37-52. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyy067>
- TS, C., MC, L., HI, H., SN, W., & CW, H. (2022). Immunity, Ion Channels and Epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(12) <http://doi.org/10.3390/ijms23126446>
- Vindigni, S. M., & Surawicz, C. M. (2017). Fecal Microbiota Transplantation [Journal Article; Review]. *Gastroenterol Clin North Am*, 46(1), 171-185. <http://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.012>
- VS, S., & JLR, R. (2019). Excitation-inhibition balance as a framework for investigating mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 24(9), 1248-1257. <http://doi.org/10.1038/s41380-019-0426-0>
- Wilson, B., & Whelan, K. (2017). Prebiotic inulin-type fructans and galacto-oligosaccharides: definition, specificity, function, and application in gastrointestinal disorders [Journal Article; Review]. *J Gastroenterol Hepatol*, 32 Suppl 1, 64-68. <http://doi.org/10.1111/jgh.13700>
- X, L., FD, B., & GA, F. (2015). Rhythmicity of the intestinal microbiota is regulated by gender and the host circadian clock. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(33), 10479-10484. <http://doi.org/10.1073/pnas.1501305112>
- YP, S., A, B., & RL, F. (2020). The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 25. <http://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>
- Yue, Q., Cai, M., Xiao, B., Zhan, Q., & Zeng, C. (2022). The Microbiota-Gut-Brain Axis and Epilepsy [Journal Article; Review]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(2), 439-453. <http://doi.org/10.1007/s10571-021-01130-2>
- 董棟, & 冯占辉. (2020). 肠道菌群与癫痫发病及相关治疗研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 46(08), 501-504.
- 黄晓利, 曾定元, 龙易勤, & 余宾. (2020). 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*, 36(01), 64-68.
- 江载芳, 申昆玲, & 沈颖. (2015). 《诸福棠实用儿科学》第 8 版. 人民卫生出版社. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3606.2015.04.003>
- 刘伟, 冯金秋, 范爱琴, 张敏佳, 周雅琳, 刘坦, & 许雅君. (2017). 婴儿肠道菌群的构成及影响因素 [The composition of gut microbiota in infant and its influencing factors]. *中华预防医学杂志* (5), 453-456.
- 孙琰婷, 梁宏涛, 王琛, 姚一博, & 陆金根. (2020). 婴幼儿肠道菌群的影响因素及其在肠道免疫中的作用. *中国儿童保健杂志*, 28(10), 1110-1113.
- 王秋丽, 吕红艳, & 李佳红. (2017). 不同喂养方式对新生儿肠道菌群定植的影响. *中国妇幼保健*, 32(11), 2506-2509.
- 综述胡青青, 审校苏堂枫, & 审校徐三清. (2022). 儿童难治性癫痫的治疗进展. *国际儿科学杂志*, 49(4), 226-230.