

肠道菌群失调在癫痫药物耐药中的作用及调控策略

陈春燕¹ 何雨萱² 罗文¹ 蒙静² 罗浩瀚¹ 何晨语² 喻良^{3*}

1 成都中医药大学 2 电子科技大学 3 四川省人民医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i1.18546

[摘要] 癫痫作为全球高发的神经系统慢性疾病,约30%患者在接受规范抗癫痫发作药物(antiseizure medications, ASMs)治疗后仍无法有效控制发作,发展为药物难治性癫痫(DRE)。近年研究证实,肠道菌群通过微生物-肠-脑轴(MGBA)与中枢神经系统形成双向调控,其结构与功能失调可能成为药物耐药的关键驱动因素。本文结合临床病例对照研究、Meta分析及动物实验的真实数据,系统阐述肠道菌群失调介导癫痫药物耐药的核心机制,包括菌群组成异常、代谢产物紊乱及药物-菌群相互作用,并总结益生菌补充、粪菌移植、生酮饮食等靶向调控策略的临床效果,为难治性癫痫的个体化治疗提供新视角。

[关键词] 肠道菌群失调; 癫痫; 药物耐药; 微生物-肠-脑轴; 调控策略

中图分类号: R333.3 文献标识码: A

Role and regulation strategy of intestinal flora Dysbiosis in drug resistance of epilepsy

Chunyan Chen¹ Yuxuan He² Wen Luo¹ Jing Meng² Haohan Luo¹ Chenyu He² Liang Yu^{3*}

1 Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

2 University of Electronic Science and Technology of China

3 Sichuan Provincial People's Hospital

[Abstract] Epilepsy is a chronic neurological disease with a high incidence in the world. About 30% of patients still cannot effectively control seizures after receiving standard antiepileptic drugs (ASMs), and develop drug refractory epilepsy (DRE). Recent studies have confirmed that the gut microbiota forms a bidirectional regulation with the central nervous system through the microbiota-gut-brain axis (MGBA), and its structure and function dysregulation may become a key driver of drug resistance. Based on the real data from clinical case-control studies, Meta-analysis and animal experiments, this paper systematically expounds the core mechanism of intestinal flora Dysbiosis mediating drug resistance in epilepsy, including abnormal composition of flora, metabolic product disorders and drug flora interactions, and summarizes the clinical effects of targeted regulation strategies such as probiotic supplementation, fecal bacteria transplantation, ketogenic diet, etc., providing a new perspective for the individualized treatment of refractory epilepsy.

[Key words] Dysbiosis of intestinal flora; Epilepsy; Drug resistance; Microbiota gut brain axis; Regulation strategy

引言

癫痫是一类以中枢神经系统神经元异常同步放电为核心特征的疾病,全球患者总量已达7000万,活动性癫痫患病率为6.38/1000,终身患病率7.60/1000,年发病率6.144/1000,10年复发率高达83.6%^[1]。尽管临床可用的抗癫痫药物已超过20种,涵盖钠通道阻滞剂、GABA受体激动剂等多个作用靶点,但仍有30%左右的患者对两种及以上一线药物反应不佳,最终发展为药物难治性癫痫^[1]。传统研究多将耐药归因于基因多态性、血脑屏障通透性改变等因素,但这些机制难以解释临床中部分患者的耐药现象,如长期用药后逐渐出现的耐药表型及个体间显著的药

物敏感性差异^[2]。

近年来,肠道菌群作为人体“第二基因组”的作用被广泛关注,其通过神经、免疫、内分泌及代谢通路构成的微生物-肠-脑轴,实现与中枢神经系统的双向信息交流^[2]。已有研究证实,肠道菌群失调与帕金森病、阿尔茨海默病等多种神经系统疾病密切相关,在癫痫领域,多项临床研究发现患者肠道菌群组成与健康人群存在显著差异,且这种差异在药物难治性患者中更为突出^[3]。肠道菌群失调可能通过影响药物代谢、调节神经递质平衡及诱发炎症反应等途径,降低患者对药物的敏感性^[4],为癫痫药物耐药的研究提供了全新方向。本文基于现有真实研究数

据,深入剖析肠道菌群失调在癫痫药物耐药中的作用机制,并梳理当前主流调控策略,为临床治疗提供参考。

1 肠道菌群失调与癫痫药物耐药的关联特征

1.1 癫痫患者肠道菌群的特异性改变

大量临床研究证实,癫痫患者肠道菌群结构与健康人群存在显著差异,且这种差异具有核心特征与地域特异性^[3]。一项针对中高海拔地区32例癫痫患者与33名健康对照的病例对照研究显示,癫痫患者肠道菌群 α 多样性显著降低,ACE指数、Shannon指数、Chao指数均低于健康对照组(P 均 <0.05), β 多样性分析则显示两组菌群分布形成明显不同的群落聚类^[3]。在菌门水平,癫痫患者疣微菌门(Verrucomicrobia)、变形菌门丰度显著升高,拟杆菌门(Bacteroidota)丰度降低;在菌属水平,柯林斯氏菌属(Collinsella)、梭杆菌属(Fusobacterium)、双歧杆菌属丰度增高,而拟杆菌属(Bacteroides)、普氏菌属(Prevotella)、粪杆菌属(Faecalibacterium)丰度显著降低^[3]。

另一项涵盖16项研究、438例癫痫患者和369名健康对照的Meta分析进一步验证了上述发现,其结果显示癫痫患者肠道内有益菌Roseburia属($SMD=-0.50, P=0.003$)、Blautia属($SMD=-0.40, P=0.022$)、Dialister属($SMD=-0.40, P=0.018$)丰度显著降低,这些菌属均为短链脂肪酸(SCFAs)的主要产生菌,其丰度不足直接影响肠道代谢功能与黏膜屏障完整性^[3]。值得注意的是,药物难治性癫痫患者的菌群失调程度更为严重,与药物敏感患者相比,其肠道内大肠杆菌、梭菌属等潜在致病菌富集更明显,而产SCFAs有益菌耗竭更显著,提示菌群失调的严重程度与药物耐药表型密切相关^[5]。

1.2 肠道菌群失调介导药物耐药的核心机制

肠道菌群失调并非单纯的菌群组成改变,而是通过多条通路相互作用导致药物敏感性下降。核心机制主要包括微生物-肠-脑轴功能紊乱、代谢产物介导的药物代谢异常及药物诱导的菌群耐药基因表达三个方面,且三者形成恶性循环^[2]。

1.2.1 微生物-肠-脑轴功能紊乱

肠道菌群与中枢神经系统通过神经、免疫、内分泌三条通路构成双向调控网络^[2]。神经通路中,肠道菌群及其代谢产物可刺激肠道黏膜神经末梢,经迷走神经将信号传入中枢,同时中枢通过迷走神经调节肠道菌群组成;免疫通路中,菌群失衡激活肠道黏膜免疫细胞,分泌IL-6、TNF- α 等炎症因子,这些因子进入血液循环后通过血脑屏障引发中枢炎症;内分泌通路中,肠道菌群参与GABA、血清素等神经递质的合成与代谢,直接调控中枢功能^[4]。

癫痫患者菌群失衡时,产GABA的双歧杆菌、乳酸菌丰度降低,导致中枢GABA合成不足。而GABA能系统抑制功能减弱是癫痫发作及药物耐药的重要基础——抗癫痫药物的核心作用机制之一便是增强GABA抑制功能,GABA合成不足会直接削弱药物疗效^[5]。同时,菌群失调破坏肠道黏膜屏障完整性,脂多糖等内毒素入血诱发全身炎症,中枢炎症进一步加重神经元兴奋性异常,降低药物敏感性^[6]。动物实验证实,将癫痫小鼠的肠道菌群移植到健康

小鼠体内,健康小鼠会出现神经元兴奋性升高、癫痫发作阈值降低的表现;反之则可使癫痫小鼠发作频率减少40%-50%^[5]。

1.2.2 代谢产物介导的药物代谢异常

肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸)是连接肠道与大脑的关键信号分子,其中丁酸为肠道黏膜细胞主要能量来源,丙酸和乙酸可调节神经元兴奋性与药物代谢酶活性^[4]。癫痫患者粪杆菌属、Roseburia等产SCFAs菌丰度显著降低,导致SCFAs合成不足。这一方面使肠道与血脑屏障通透性增加,药物吸收减少且脑组织分布异常,另一方面影响肝脏细胞色素P450等药物代谢酶活性,改变药物代谢动力学^[3]。研究发现,卡马西平长期暴露可导致肠道菌群代谢紊乱,柠檬酸循环中间产物、谷氨酰胺水平降低,维生素B6升高,使药物生物利用度下降30%以上^[5]。此外,SCFAs缺乏还会减少对中枢炎症的抑制作用,进一步加剧药物耐药^[4]。

1.2.3 药物诱导的菌群耐药基因表达

抗癫痫药物的长期使用会对肠道菌群产生选择性压力,直接改变菌群结构并诱导耐药基因表达^[2]。体外实验证实,卡马西平、丙戊酸等常用药物暴露后,肠道内大肠杆菌、梭菌属等致病菌富集,拟杆菌属等有益菌耗竭,同时外排泵相关耐药基因(efflux pump-related resistance genes)表达升高^[3]。这些耐药基因可通过质粒、转座子在菌群间水平转移,增强肠道菌群整体耐药性,间接影响抗癫痫药物的代谢与吸收^[5]。临床观察发现,癫痫患者长期使用广谱抗生素后,发作频率会增加20%-30%,停药后补充益生菌可逐渐恢复,证实菌群耐药性与药物疗效密切相关^[4]。

2 癫痫药物耐药的肠道菌群调控策略

2.1 益生菌补充治疗

益生菌通过调节菌群平衡、修复黏膜屏障、改善代谢产物谱发挥抗癫痫作用,具有安全性高、耐受性好的优势^[5]。2021年Gómez-Eguílaz等开展的前瞻性研究纳入43例难治性癫痫患者,给予含嗜酸乳杆菌、植物乳杆菌、双歧杆菌的混合益生菌制剂干预4个月,结果28.9%的患者发作频率降低 $\geq 50%$,其中11.6%降低 $\geq 75%$,76.9%的患者停药4个月后仍维持低发作频率,仅2例出现轻微腹泻,未干预自行好转^[5]。

单一菌株干预同样效果显著,邓宇虹等2022年的研究纳入47例难治性癫痫患者,采用脆弱拟杆菌839(BF839)干预后,73.33%的患者实现1年无发作,认知功能、睡眠质量等共患病症状显著改善,不良反应发生率仅8.6%(腹泻、便秘各4.3%)^[3]。该研究还发现,该菌株对2例Rett综合征遗传性癫痫患者效果突出,提示益生菌对不同类型癫痫均可能有效^[3]。动物实验证实,鼠李糖乳杆菌、罗伊氏乳杆菌联合使用可显著降低PTZ诱导的癫痫发作强度,提升脑内GABA水平,其机制与促进SCFAs合成相关^[5]。

2.2 粪菌移植(FMT)

粪菌移植通过移植健康捐赠者肠道菌群,快速重建患者肠道稳态,为难治性癫痫提供了全新治疗思路^[2]。2017年我国学者

首次报道, 1例合并克罗恩病的难治性癫痫患者经粪菌移植后, 停用抗癫痫药物20个月无发作, 证实菌群重建可逆转药物耐药^[5]。针对儿童癫痫患者的初步研究显示, 粪菌移植可显著降低发作频率, 恢复拟杆菌门/厚壁菌门比值, 改善菌群多样性^[3]。另一例17岁高中生因感染使用大量抗生素后并发癫痫, 经四次粪菌移植治疗后病情转危为安, 癫痫症状得到有效控制^[5]。

尽管现有案例均显示积极效果, 但粪菌移植目前仍处于临床研究阶段, 已报道样本量较小, 缺乏大样本多中心随机对照试验验证, 其长期疗效、最佳移植剂量、供体筛选标准等问题仍需进一步探索^[2]。

2.3 生酮饮食 (KD)

生酮饮食以高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质为核心, 通过调节肠道菌群及酮体代谢发挥抗癫痫作用^[4]。研究证实, 生酮饮食可选择性富集有益菌, 抑制致病菌生长, 儿童难治性癫痫患者采用该饮食6个月后, 发作频率平均降低62.1% ($P < 0.001$), 肠道Roseburia属丰度升高3.7倍, 且与发作频率呈负相关 ($r = -0.68, P$)^[5]。另一项研究发现, 生酮饮食治疗后, 耐药癫痫患者肠道变形杆菌属丰度显著降低, 拟杆菌属、普雷沃氏菌属和双歧杆菌属丰度提高, 证实其通过纠正菌群紊乱发挥疗效^[3]。

生酮饮食的作用机制与SCFAs介导的神经炎症抑制及血脑屏障修复相关, 高脂肪饮食促进有益菌发酵产生更多SCFAs, 抑制中枢炎症并增强血脑屏障完整性, 改善药物敏感性^[4]。该策略尤其适用于儿童难治性癫痫, 但其实施需严格遵循营养科规范, 避免营养不良等并发症^[1]。

2.4 抗生素精准干预

抗生素精准干预针对肠道内过度增殖的致病菌, 短期使用窄谱抗生素清除有害菌群, 同时联合益生菌预防二次失调^[6]。临床实践中, 仅对粪便培养证实存在葡萄球菌、白色念珠菌等致病菌的患者使用针对性抗生素, 避免广谱抗生素滥用^[6]。需警惕的是, 不合理使用抗生素可能加剧癫痫发作, 如一例患者因股骨粗隆间骨折住院期间, 大剂量联合使用阿莫西林舒巴坦钠、盐酸莫西沙星等抗生素后, 出现白色念珠菌感染并突发癫痫, 最终因病情恶化死亡, 司法鉴定认为抗生素不当使用与抽搐发作存在关联^[4]。因此, 抗生素干预必须在菌群检测指导下精准实施, 确保安全性与有效性^[6]。

3 讨论

肠道菌群失调通过微生物-肠-脑轴功能紊乱、代谢产物异常及耐药基因表达等机制, 在癫痫药物耐药中发挥关键作用, 靶向调控肠道菌群已成为难治性癫痫治疗的新方向^[2]。现有真实数据证实, 益生菌补充、生酮饮食、粪菌移植等策略可有效改善患者预后^[5], 但仍存在局限性: 一是菌群失调的个体差异较大,

缺乏个性化干预方案; 二是多数研究样本量较小, 证据等级有待提升; 三是菌群与药物耐药的因果关系及分子机制尚未完全阐明^[3]; 四是粪菌移植等技术的规范标准尚未建立^[2]。

未来研究应聚焦: (1) 开展大样本多中心RCT研究, 验证粪菌移植、益生菌联合治疗的长期疗效^[5]; (2) 利用宏基因组学、代谢组学技术筛选耐药相关菌群标志物, 指导个性化干预^[3]; (3) 深入探索菌群代谢产物与抗癫痫药物的相互作用, 开发靶向制剂^[2]; (4) 建立肠道菌群调控策略的临床路径, 推动规范化应用^[4]。随着研究深入, 肠道菌群有望成为癫痫药物耐药诊断的生物标志物及治疗靶点, 与传统药物、手术治疗相结合, 形成难治性癫痫的综合治疗体系^[1]。

4 结束语

肠道菌群失调与癫痫药物耐药密切相关, 其核心机制包括微生物-肠-脑轴调控异常、SCFAs等代谢产物介导的药物代谢紊乱及药物诱导的菌群耐药基因表达。益生菌补充、生酮饮食、粪菌移植及抗生素精准干预等靶向调控策略, 可通过重建肠道菌群稳态, 显著降低癫痫发作频率, 改善药物敏感性, 且安全性良好。临床实践中应结合患者菌群检测结果、病情特点及地域差异制定个性化方案, 加强神经内科、消化内科、营养科多学科协作, 推动肠道菌群靶向治疗在难治性癫痫中的规范化应用, 为患者提供更全面有效的治疗选择。

【参考文献】

- [1]徐俊.难治性癫痫[EB/OL].如意健康,2025-12-07.<https://m.dayi.org.cn/disease/1156034?from=jrtt>.
- [2]ChinaXiv.肠道微生物群在癫痫发病和治疗中的作用[EB/OL].2025-02-24.<https://www.chinaxiv.org/abs/202502.00230>.
- [3]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[J].癫痫杂志,2021,7(4):315-322.
- [4]山西新闻网.癫痫发作总反复?你的肠道可能正在“报警”[EB/OL].2025-05-07.]
- [5]壹生资讯.益生菌治疗癫痫的研究进展[EB/OL].2024-10-16.]
- [6]韩英.肠道菌群失调症[EB/OL].百科名医,2025-12-07.]

作者简介:

陈春燕(1999--),女,汉族,四川省达州市人,成都中医药大学,本科,主要研究方向:神经病学。

*通讯作者:

喻良(1970--),男,汉族,四川省成都市人,博士,四川省人民医院,主要研究方向:神经病学。