

肠道菌群和癫痫相关性研究进展

卢燕, 刘占利

南京医科大学附属杭州医院(杭州市第一人民医院)儿科, 浙江 杭州 310006

摘要: 肠道微生物对维持人类正常的生理功能具有重要意义, 正常的肠道菌群在宿主营养代谢、药物代谢、维持肠道黏膜屏障结构完整、免疫调节和抵御病原体等方面发挥重要作用。肠道菌群不仅通过神经系统, 而且通过内分泌系统、免疫系统和代谢系统对大脑产生影响, 这种肠道和大脑之间的双向通信称之为脑-肠轴。人体内存在的脑-肠轴可能是大脑和胃肠道之间关键调控通路, 而肠道菌群为该通路的重要参与者, 肠道微生物群的变化可通过免疫机制作用于中枢和周围神经系统, 导致脑功能改变, 从而参与了帕金森氏病、老年痴呆症、精神分裂症和多发硬化症等多种中枢神经系统疾病的发病机制。癫痫是一种以具有持久性的致病倾向为特征的慢性脑部疾病, 免疫机制在癫痫尤其是免疫性癫痫的发生和发展中发挥了重要作用。免疫性癫痫是免疫介导以反复或持续性癫痫发作为主要临床表现的疾病, 其特征为频繁的局灶性癫痫发作、脑病、进行性认知障碍、局灶性神经功能受损或伴发其他中枢神经系统缺陷。机体免疫反应的异常激活(包括固有免疫和后天获得性免疫)参与了免疫性癫痫的发病机制, 患者脑脊液中可检测到神经元特异性相关抗体具有诊断意义。临床上抗炎或免疫治疗在某些药物难治性癫痫, 尤其是诊断明确的免疫性癫痫可能具有良好的治疗作用, 通过免疫调控和肠道菌群重建可能是未来治疗自身免疫性癫痫的重要途径。

关键词: 癫痫; 肠道菌群; 免疫; 炎症; 脑-肠轴

中图分类号: R749.17 R37 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2018)09-1550-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.000422

Research progress on correlations between intestinal microbiota and epilepsy

LU Yan, LIU Zhan-li

Department of Pediatrics, Hangzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (the First People's Hospital Hangzhou), Hangzhou, Zhejiang 310006, China

Abstract: Gut microbiota is a complex community which plays an important role in the normal physiological functions of human beings. The normal gut microbiota has many important functions which involving host nutrient metabolism, drug metabolism, maintenance of structural integrity of the intestinal mucosal barrier, immunomodulation, protection against pathogens, etc. Gut microbiota exerts effects on the brain which not only through the nervous system, but also through the endocrine system, immune system and metabolic system. A bidirectional communication between the gut and the brain is referred to as the brain-gut axis. The brain-gut axis may be a key regulatory pathway between the brain and the gastrointestinal tract, while gut microbiota is an important participant in this pathway. The changes in gut microbiota can act on the central and peripheral nervous system through immunologic mechanism, which leading to changes in the brain function, and consequently participating in the pathogenesis of various central nervous system diseases, such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease, schizophrenia, and multiple sclerosis, etc. Epilepsy is a chronic neurologic disease characterized by a persistent tendency to cause epileptic seizures. Immunologic mechanism plays an important role in the generation and development of epilepsy, especially autoimmune epilepsy. Autoimmune epilepsy is one of immune-mediated epileptic diseases characterized by repeated and continuous epileptic onset, its clinical features includes frequent onset of focal seizures, encephalopathy, progressive cognitive impairment, focal neurological injuries and/or other central neurologic deficits. The excessive activation of immune response(the innate and acquired immunity) participates in the pathogenesis of autoimmune epilepsy, the neural-specific antibodies can be detected in the cerebrospinal fluid of the patient with autoimmune epilepsy. Anti-inflammation or immune therapy may have a good clinical therapeutic effect in some drug resistance epilepsy, especially in diagnosed autoimmune epilepsy. Immune therapy and the reconstruction of intestinal microbiota may be a promising strategy for treatment of epilepsy in the future.

Key words: Epilepsy; Intestinal microbiota; Immune; Inflammation; Brain-gut axis

癫痫是一种以具有持久性的致病倾向为特征的慢性脑部疾病。反复或持续癫痫发作可导致神经受损,

遗留神经功能残障,严重影响癫痫患者身心健康和生活质量^[1]。目前有关癫痫发病的确切机制尚不清楚。大量的研究证实,人体内存在的脑-肠轴可能是大脑和胃肠道之间关键调控通路,而肠道菌群为该通路的重要参与者^[2-3]。肠道菌群可通过免疫机制调控宿主对

基金项目: 浙江省医药卫生科技项目(2012KYB151); 杭州市卫生科技计划项目(2013B03)

通信作者: 刘占利, E-mail: liuzhanlihz@126.com

癫痫发作的易感性^[1]。神经元特异性抗体在免疫性癫痫的发病中发挥了重要作用^[4]。免疫调控和肠道菌群重建可能是未来治疗免疫性癫痫的重要策略。现就肠道菌群与癫痫的相关性研究进行综述如下。

1 肠道菌群和中枢神经系统疾病

人类肠道微生物群由数万亿肠道微生物组成,正常的肠道菌群在宿主营养代谢、药物代谢、维持肠道黏膜屏障结构完整、免疫调节和抵御病原体等方面发挥重要作用^[5]。肠道菌群通过分解代谢产物参与血糖调节,产生短链脂肪酸,从而参与胆汁酸的分解和药物的代谢等过程,上述代谢产物最终影响机体免疫系统^[6]。

脑-肠轴(brain-gut axis)学说认为,肠道菌群可以通过多种机制刺激机体产生多种神经递质和调质(如5-羟色胺、多巴胺、褪黑素、 γ -氨基丁酸、组胺、乙酰胆碱等),影响肠神经系统,进而调节中枢神经系统。此外,肠道菌群参与下丘脑-垂体-肾上腺轴的发育成熟,从而影响机体应激反应^[7]。在双向调节通路中,中枢神经系统可通过饱腹感控制食物摄入,调节肠道菌群,下丘脑-垂体-肾上腺轴和自主神经系统可通过影响肠道蠕动和分泌功能影响肠道微生物群。肠道菌群也可通过多种机制影响机体情绪、记忆和认知功能。这种复杂的微生物群-脑-肠轴之间的稳态关系被打乱可以导致各种中枢神经系统疾病^[8-9]。

目前研究发现,肠道菌群紊乱参与了免疫介导的自身免疫性中枢神经系统疾病(如多发性硬化、视神经炎等)和非免疫介导的中枢神经系统疾病(如神经心理疾病:孤独症、抑郁、焦虑等)的发病过程^[10]。Slettry J等^[11]通过研究发现,孤独症谱系(ASD)患者存在显著的肠道菌群紊乱和肠道菌群多样性减少。Chen J等^[12]通过对31例复发-缓解多发性硬化(RRMS)患者粪便微生物群研究发现,和健康对照组相比,多发性硬化患者粪便标本存在明显的微生物菌群构成差异,假单胞菌、枝动杆菌、嗜血杆菌、Blautia菌、Dorea菌在多发硬化患者中显著增加,提示肠道菌群紊乱参与了多发硬化的发病过程。Zhang YG等^[13]用G93A转基因小鼠制作肌萎缩性脊髓侧索硬化症(ALS)模型,提示该转基因小鼠存在肠道菌群异常,而给予天然的细菌产物丁酸钠喂养后的小鼠肠道菌群稳态重建,肠道完整性得到改善,小鼠的寿命延长。此外,研究发现,帕金森病患者存在微生物群-脑-肠轴稳态紊乱,肠道菌群紊乱和/或小肠细菌过度表达可激活固有免疫反应,肠道神经元和胶质细胞活化,诱导全身炎症反应,最终导致 α -共核蛋白错误折叠,神经元变性级联反应,参与帕金森病的发病机制^[14]。Scheperjans F

等^[15]收集了72例帕金森病患者粪便标本,发现与对照组相比,帕金森病患者组粪便中普雷沃氏菌丰度下降77.6%,肠杆菌科细菌的丰度改变与帕金森病的姿势不稳和步态困难的严重程度呈正相关,提示帕金森病肠道菌群紊乱与该病运动症状临床表型密切相关。

2 免疫性癫痫

目前癫痫的确切发病机制仍不明确,研究证实,免疫机制在癫痫尤其是免疫性癫痫的发生和发展中发挥了重要作用。随着新型抗癫痫药物的研制开发和临床应用,大部分癫痫患者可以得到良好控制,仍有近1/3的癫痫最终转变为药物难治性癫痫。目前研究表明部分难治性癫痫,尤其是耐药性癫痫多为自身免疫性癫痫^[1,16]。

免疫性癫痫是免疫介导以反复或持续性癫痫发作为主要临床表现的疾病,其特征为频繁的局灶性癫痫发作、脑病、进行性认知障碍、局灶性神经功能受损或伴发其他中枢神经系统缺陷^[17]。患者脑脊液中可检测到神经元特异性相关抗体如电压门控钾通道复合体抗体(VGKCs),NMDA受体抗体(NMDARs),AMPA受体抗体, γ 氨基丁酸A、B受体和促代谢性谷氨酸受体抗体(mGluRs)、抗Hu抗体、抗谷氨酸脱羧酶(GAD)抗体等。早期的免疫调节治疗可能有效^[18-20]。

Lin Z等^[21]在癫痫和系统性自身免疫性疾病的一项meta分析中发现,癫痫患者罹患自身免疫性疾病风险增加了2.5倍以上,自身免疫性疾病患者癫痫患病风险也增加了2.5倍以上,提示癫痫和自身免疫性疾病常同时发生,异常的免疫反应参与癫痫发病机制。Bektas O等^[22]对病因不明的80例儿童癫痫患者与自身抗体检测进行前瞻性研究,发现儿童癫痫患者抗核抗体(ANA)15例(18.80%),抗电压门控钾通道(VGKC)抗体13例(16.25%),提示自身免疫机制是导致儿童原因不明癫痫的重要因素。Tsai MH等^[23]对319例成年癫痫患者甲状腺抗体和其他自身抗体进行了研究,发现成年癫痫患者最常见的抗体为抗心磷脂抗体(30例,9.4%),其次抗微粒体抗体(24例,7.5%),此外,抗微粒体抗体为老年女性患者原因不明癫痫的主要抗体,抗心磷脂抗体阳性患者癫痫发作频率更高。Atmaca MM等^[24]对22例原因不明的癫痫持续状态患者的神经元自身抗体的患病率进行调查研究。研究结果显示抗体阳性患者的总体患病率为22.7%(5/22),上述研究提示神经元自身抗体参与免疫性癫痫的发病机制。

Dubey D等^[25]回顾性研究了梅奥诊所387例癫痫患者接受免疫治疗后疗效和临床特征的相关性。研究

结果发现 44 例癫痫患者检测出中枢神经系统特异性抗体。患者的某些临床特征与抗体阳性显著相关。在接受免疫治疗的患者中,自主神经功能障碍、面部上肢肌张力障碍/口部运动障碍、早期免疫治疗和存在针对细胞表面抗原的抗体患者显示出对免疫性治疗的良好疗效。Iorio R 等^[26]对 81 例癫痫患者血清和脑脊液中针对神经元抗原的相关抗体进行了检测,结果发现 22% 的患者检测到神经元自身抗体,其中 12 例患者接受免疫治疗,9 例(75%)患者接受免疫治疗后癫痫发作频率降低 50% 以上。研究结果提示相当比例的药物难治性癫痫患者可以检测到神经元特异性自身抗体,部分患者及时给予免疫治疗可以有效地控制癫痫发作。

3 肠道菌群对神经系统疾病的作用机制

3.1 肠道菌群和宿主免疫 在宿主免疫系统中,肠道菌群在免疫系统发育过程中起重要作用^[27]。肠道菌群和宿主通过多种方式沟通,其中,宿主细胞的 Toll 样受体(TLRs)发挥了关键作用。TLRs 受体是机体固有免疫的一部分,也是固有免疫和后天获得性免疫之间的桥梁^[28]。此外,肠道菌群有助于促进神经内分泌的成熟,TLRs 缺乏或表达减低可导致肠道病原体的神经内分泌反应低下^[29]。

肠道菌群在早期阶段可刺激先天性免疫,促进免疫系统的成熟,导致肠道相关淋巴组织(GALT)的成熟;通过刺激局部和全身免疫应答激发获得性免疫建立^[30]。动物实验证明,无菌小鼠缺乏肠道相关淋巴组织,存在先天性外周免疫系统缺陷,但无菌小鼠的肠道免疫系统发育可以通过各种不同微生物,包括各种细菌和病毒定植进行诱导。肠道微生物可刺激诱导机体产生 IL-10 的调节性 T 细胞(Treg),并促进辅助性 T 细胞 17(Th17)的发育成熟。调节性 T 细胞可抑制免疫系统对肠道微生物的免疫反应,而辅助性 T 细胞协助机体清除病原菌^[31-32]。

3.2 肠道微生物群和大脑双向作用 目前肠道微生物群和大脑之间联系的确切机制尚未完全明确。研究认为,肠道菌群通过脑-肠轴的 3 条途径(免疫、神经-内分泌和迷走神经)对大脑发挥作用^[30]。肠道菌群诱导产生的细胞因子可以穿过肠道黏膜进入循环系统,通过血脑屏障上的转运系统入脑,直接对大脑功能产生影响^[33]。中枢神经系统尽管有免疫豁免机制,但脑实质内存在小胶质细胞,脑脊液中存在白细胞,在脑室周围、脉络丛和脑膜内存在巨噬细胞,这些细胞表面存在 TLRs 的表达,能与微生物相关模型分子(MAMPs)产生应答并释放细胞因子;同时血管周围的巨噬细胞

和脑小血管上皮细胞的 IL-1 受体可以和肠道菌群产生的 IL-1 结合,影响中枢神经系统。此外,肠道菌群可以刺激机体产生和合成许多必需神经递质(如 γ -氨基丁酸、5-羟色胺、多巴胺和短链脂肪酸等),调节大脑功能,从而参与调控个体情绪和行为^[30]。

3.3 癫痫发作的免疫机制 免疫反应通常分为固有免疫和后天获得性免疫。动物实验和临床研究均表明免疫反应的激活参与了免疫性癫痫的发病机制,在一些癫痫和惊厥发作患者血清和脑脊液中证实存在自身免疫性抗体和炎症细胞因子^[34-35]。抗炎治疗在治疗儿童药物难治性癫痫发挥了良好疗效^[1,36]。此外,研究表明,耐药性癫痫患者脑内存在激活的炎症反应细胞(小胶质细胞,星形胶质细胞和中性粒细胞)和各种促炎细胞因子升高,提示炎症免疫反应参与了其发病过程。动物实验证明,致病性颅脑损伤(创伤、缺氧缺血等)可以激活神经胶质细胞介导的固有免疫反应,产生颅内组织炎症反应,导致惊厥发作。后天获得性免疫可通过继发激活神经胶质细胞炎症反应,介导引起神经元变性细胞毒性反应或血脑屏障通透性增加^[37]。

在炎症信号通路中,白细胞介素-1 受体/Toll 样受体(IL-1R/TLRs)是机体炎症感染反应过程中参与的重要的先天性免疫反应受体。研究表明,IL-1R/TLRs 介导的炎症信号通路异常参与了复杂性热性惊厥、癫痫、脑外伤、脑卒中等神经系统疾病的发病过程。异常的免疫炎症反应最终导致患者神经元兴奋性升高,惊厥易感性增加,反复或惊厥持续状态导致神经元损伤、死亡,最终引发癫痫发作^[34]。

TLR4 是第一个被发现的哺乳动物 TLRs,主要与感染性病原体以及内源性损伤相关分子模式分子(DAMPs)结合发挥作用。最新研究^[38]表明,TLR4 在皮层发育不良和癫痫模型大鼠的海马区亦有广泛表达,TLR4 可促进脑内炎症的发生,使大鼠惊厥阈值降低,导致惊厥发作。在脑损伤早期给予 TLR4 拮抗剂可抑制神经元的自噬现象和炎症反应,发挥脑保护作用^[39]。在免疫性癫痫患者中,免疫炎症细胞因子和免疫性自身抗体所介导的无菌性炎症反应可导致小胶质细胞,星形胶质细胞等参与固有免疫激活,释放的促炎细胞因子通过识别 DAMPs,与 IL-1 β 一起,最终活化核转录因子- κ B(NF- κ B)炎症信号通路,上调炎症反应相关基因产生组织炎症反应。

此外,HMGB1 是一类高度保守的核 DNA 结合蛋白和新型促炎细胞因子,由损伤或应激因素所导致的 HMGB1 作为促炎细胞因子,可更早地通过激活 TLR4/NF- κ B 信号通路,触发了上述炎症级联反应网络,致使

发育早期未成熟大脑血脑屏障受损,小胶质细胞和星形胶质细胞增生激活,导致神经元损伤、死亡,神经元兴奋性增强,惊厥阈值降低,诱发惊厥发作,反复或持续惊厥发作导致后期癫痫发生^[34,37]。

4 免疫调节和微生态治疗

上述大量的研究证实,固有免疫和后天获得性免疫异常反应参与了癫痫的发病机制。研究表明,在某些药物难治性癫痫,尤其是诊断明确的免疫性癫痫,抗炎或免疫治疗可能具有良好的治疗作用。确诊自身免疫性癫痫时,除了静脉注射免疫球蛋白或血浆置换外,应考虑用皮质类固醇进行一线免疫治疗;对于一些严重病例可以考虑利妥昔单抗或环磷酰胺进行二线治疗^[36]。Byun JI等^[40]对接受免疫治疗的41例成人免疫性脑炎和新发癫痫发作患者进行了随访研究。结果发现,初次免疫治疗2~4周后51.2%的患者癫痫发作控制,24.4%的患者症状减轻。随访至6个月,73.2%的患者癫痫发作缓解。12例患者在初次免疫治疗失败后接受了二线药物利妥昔单抗免疫治疗,其中66.6%的患者癫痫发作缓解。

机体肠道菌群和免疫系统相互联系互为影响,调节肠道菌群可能会改变疾病进展^[41]。帕金森氏病和阿尔茨海默氏病的患者均有较高的胃肠道并发症发生率,肠道菌群的管理可以预防或减轻上述慢性疾病的症状^[42]。粪便菌群移植是一种重建肠道菌群的方法,已证实可以有效地治疗艰难梭菌感染和其他一些肠道疾病。此外,更多的研究关注肠道菌群移植用于治疗肠道菌群相关的肠外疾病,包括代谢性疾病、神经精神疾病、自身免疫性疾病、过敏性疾病和肿瘤等。目前,已有个例报道显示肠道菌群移植用于治疗帕金森病、多发性硬化、肌阵挛性肌张力障碍、特发性血小板减少性紫癜等疾病并取得良好疗效^[43]。最近的研究^[44]报道了1例粪便肠道菌群移植用于治疗患有克罗恩病合并癫痫病史的患儿,治疗后患儿的肠道症状和神经症状得到改善,治疗随访20个月,患儿停用抗癫痫药物后癫痫无复发。

综上所述,肠道微生物对维持人类正常的生理功能具有重要意义。肠道菌群可通过脑-肠轴的3条途径(免疫、神经内分泌和迷走神经)对大脑发挥作用,影响大脑发育、功能和行为。肠道微生物群的变化可影响外周和中枢神经系统,导致脑功能改变。大量的研究证实肠道菌群紊乱在多种自身免疫性疾病中发挥了重要作用。在难治性癫痫尤其是免疫性癫痫中,自身免疫机制在癫痫发生中至关重要。免疫调控治疗和肠道菌群重建可能是未来治疗自身免疫性癫痫的重要途径。

参考文献

- [1] Wu JY, Zhang YY, Yang HY, et al. Intestinal Microbiota as an Alternative Therapeutic Target for Epilepsy[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2016, 2016:9032809.
- [2] Bienenstock J, Kunze W, Forsythe P. Microbiota and the Gut-Brain Axis[J]. *Nutr Rev*, 2015, 73 Suppl 1:28-31.
- [3] Zhu X, Han Y, Du J, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis and the Central Nervous System[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(32):53829-53838.
- [4] Bauer J, Bien CG. Neuropathology of Autoimmune Encephalitides[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133:107-120.
- [5] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, et al. Role of the Normal Gut Microbiota[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(29):8787-8803.
- [6] Arora T, Backhed F. The Gut Microbiota and Metabolic Disease: Current Understanding and Future Perspectives[J]. *J Intern Med*, 2016, 280(4):339-349.
- [7] Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome: A Key Regulator of Stress and Neuroinflammation[J]. *Neurobiol Stress*, 2016, 4:23-33.
- [8] Bhargava P, Mowry EM. Gut Microbiome and Multiple Sclerosis[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(10):492.
- [9] Mu C, Yang Y, Zhu W. Gut Microbiota: The Brain Peacekeeper[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:345.
- [10] Wang Y, Kasper LH. The Role of Microbiome in Central Nervous System Disorders[J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 38:1-12.
- [11] Slattery J, MacFabe DF, Kahler SG, et al. Enteric Ecosystem Disruption in Autism Spectrum Disorder: Can the Microbiota and Macrobiota Be Restored? [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(40):6107-6121.
- [12] Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple Sclerosis Patients Have a Distinct Gut Microbiota Compared to Healthy Controls[J]. *Sci Rep*, 2016, 6:28484.
- [13] Zhang YG, Wu S, Yi J, et al. Target Intestinal Microbiota to Alleviate Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(2):322-336.
- [14] Mulak A, Bonaz B. Brain-Gut-Microbiota Axis in Parkinson's Disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(37):10609-10620.
- [15] Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, et al. Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(3):350-358.
- [16] Gozubatık-Celik G, Ozkara C, Ulusoy C, et al. Anti-Neuronal Autoantibodies in Both Drug Responsive and Resistant Focal Seizures with Unknown Cause[J]. *Epilepsy Res*, 2017, 135:131-136.
- [17] Yeshokumar AK, Pardo CA. Autoimmune Epilepsies[J]. *Semin Pediatr Neurol*, 2017, 24(3):161-167.
- [18] Britton J. Autoimmune Epilepsy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 133:219-245.
- [19] Toledano M, Pittock SJ. Autoimmune Epilepsy[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(3):245-258.
- [20] Linnoila J, Pittock SJ. Autoantibody-Associated Central Nervous System Neurologic Disorders[J]. *Semin Neurol*, 2016, 36(4):382-396.
- [21] Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Association between Epilepsy and Systemic Autoimmune Diseases: A Meta-Analysis[J]. *Seizure*, 2016, 41:160-166.
- [22] Bektas O, Jacobson L, Tutkak H, et al. Epilepsy and Autoimmunity in Pediatric Patients[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(1):13-19.
- [23] Tsai MH, Fu TY, Chen NC, et al. Antithyroid Antibodies Are Implicated in Epileptogenesis of Adult Patients with Epilepsy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(26):e1059. (下转第1569页)

- compared to other central venous lines; a systematic review of the literature[J]. *Acta Oncol*, 2013, 52(5):886-892.
- [4] 蒋永红, 罗小艳, 祝虹, 等. 经外周静脉中心静脉置管与中心静脉置管在肿瘤患者中的应用[J]. *现代医药卫生*, 2016, 32(5):763-764.
- [5] 胡志萍, 李小宁. PICC管99例常见并发症及原因分析[J]. *陕西医学杂志*, 2013, 42(5):638, 640.
- [6] 严惠兰. 肿瘤患者行PICC置管前评估与并发症护理[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(20):158-159.
- [7] 张京慧, 唐四元, 胡琳, 等. 运用品管圈降低肺癌患者PICC血栓发生率的实践[J]. *医学临床研究*, 2015, 32(2):225-228.
- [8] 龙淑红, 朱明芝, 钱韦韦. 设立PICC护理门诊的效果与改进[J]. *徐州医学院学报*, 2014, 34(9):626-628.
- [9] 张海婷. 出院后随访对肿瘤患者PICC置管后并发症的影响[J]. *现代医药卫生*, 2017, 33(9):1406-1408.
- [10] 刘振川, 冯子超, 孙岩, 等. PICC致上肢静脉血栓的治疗及并发症预防[J]. *山东医药*, 2014, 54(11):54-56.
- [11] 沈新梅, 俞颖, 吴贤翠. 超声引导PICC技术在恶性肿瘤合并糖尿病患者中的应用[J]. *医学临床研究*, 2015, 32(6):1213-1214.
- [12] 夏广梅, 朱明芝, 李春红. 塞丁格技术置入Power PICC导管体会[J]. *徐州医学院学报*, 2013, 33(4):276-277.
- [13] 潘俊俊, 刘爱霞, 张素丽. 肿瘤化疗间歇期PICC规范维护情况及影响因素研究[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(10):1808-1811.
- [14] Evans RS, Sharp JH, Linford LH, et al. Reduction of peripherally inserted central catheter-associated DVT[J]. *Chest*, 2013, 143(3):627-633.
- [15] 范彬, 黄芬, 梅赣红, 等. 肿瘤患者PICC置管并发上肢静脉血栓的危险因素分析[J]. *中国医学创新*, 2016, 13(28):76-79.
- [16] Kang J, Chen W, Sun W, et al. Peripherally inserted central catheter-related complications in cancer patients: a prospective study of over 50,000 catheter days[J]. *J Vasc Access*, 2017, 18(2):153-157.
- [17] Luo L, Jing XM, Wang GR, et al. Peripherally Inserted Central Catheter-Related Upper Extremity Venous Thrombosis in Oncology Patients: A Prospective Study Based on Doppler Sonography[J]. *J Ultrasound Med*, 2016, 35(8):1759-1763.
- [18] Kang JR, Long LH, Yan SW, et al. Peripherally Inserted Central Catheter-Related Vein Thrombosis in Patients With Lung Cancer[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2017, 23(2):181-186.
- [19] O'Brien J, Paquet F, Lindsay R, et al. Insertion of PICCs with minimum number of lumens reduces complications and costs[J]. *J Am Coll Radiol*, 2013, 10(11):864-868.
- [20] Chopra V, Fallouh N, McGuirk H, et al. Patterns, risk factors and treatment associated with PICC-DVT in hospitalized adults: A nested case-control study[J]. *Thromb Res*, 2015, 135(5):829-834.
- [21] 吴娟, 吴娜. 运用多元 Logistic 回归模型分析肿瘤患者 PICC 相关静脉血栓形成时间及其影响因素[J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(1):47-48.
- [22] 刘芬, 郭豫涛, 徐月, 等. 老年住院患者 PICC 相关深静脉血栓风险评估模型研究[J]. *中国护理管理*, 2017, 17(4):462-466.
- [23] Prandoni P, Barbar S, Milan M, et al. The risk of recurrent thromboembolic disorders in patients with unprovoked venous thromboembolism: new scenarios and opportunities[J]. *Eur J Intern Med*, 2014, 25(1):25-30.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2017-10-26

(上接第1553页)

- [24] Atmaca MM, Tuzun E, Erdag E, et al. Investigation of Anti-Neuronal Antibodies in Status Epilepticus of Unknown Etiology: A Prospective Study[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(4):841-848.
- [25] Dubey D, Singh J. Predictive Models in the Diagnosis and Treatment of Autoimmune Epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(7):1181-1189.
- [26] Iorio R, Assenza G, Tombini M, et al. The Detection of Neural Autoantibodies in Patients with Antiepileptic-Drug-Resistant Epilepsy Predicts Response to Immunotherapy[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(1):70-78.
- [27] Gulden E, Vudattu NK, Deng S, et al. Microbiota Control Immune Regulation in Humanized Mice[J]. *JCI Insight*, 2017, 2(21):1-14.
- [28] Yiu JH, Dorweiler B, Woo CW. Interaction between Gut Microbiota and Toll-Like Receptor: From Immunity to Metabolism[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2017, 95(1):13-20.
- [29] Caputi V, Marsilio I, Cerantola S, et al. Toll-Like Receptor 4 Modulates Small Intestine Neuromuscular Function through Nitroergic and Purinergic Pathways[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8:350.
- [30] Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-Brain Axis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(19):2373-2380.
- [31] Zarate-Blades CR, Horai R, Caspi RR. Regulation of Autoimmunity by the Microbiome[J]. *DNA Cell Biol*, 2016, 35(9):455-458.
- [32] Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-Microbiota Interactions in Health and Disease[J]. *Clin Immunol*, 2015, 159(2):122-127.
- [33] de Timary P, Starkel P, Delzenne NM, et al. A Role for the Peripheral Immune System in the Development of Alcohol Use Disorders? [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 122:148-160.
- [34] Dupuis N, Auvin S. Inflammation and Epilepsy in the Developing Brain: Clinical and Experimental Evidence[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(2):141-151.
- [35] Tezer FI, Firat A, Tuzun E, et al. Immunopathology in Drug Resistant Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Different Types of Hippocampal Sclerosis[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(5):421-428.
- [36] Suleiman J, Dale RC. The Recognition and Treatment of Autoimmune Epilepsy in Children[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2015, 57(5):431-440.
- [37] Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, Inflammation and Epilepsy[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(2):211-234.
- [38] Yang W, Li J, Shang Y, et al. Hmgb1-Tlr4 Axis Plays a Regulatory Role in the Pathogenesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy in Immature Rat Model and Children Via the P38mapk Signaling Pathway[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(4):1179-1190.
- [39] Feng Y, Gao J, Cui Y, et al. Neuroprotective Effects of Resatorvid against Traumatic Brain Injury in Rat: Involvement of Neuronal Autophagy and Tlr4 Signaling Pathway[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(1):155-168.
- [40] Byun JI, Lee ST, Jung KH, et al. Effect of Immunotherapy on Seizure Outcome in Patients with Autoimmune Encephalitis: A Prospective Observational Registry Study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e0146455.
- [41] 庞超, 王玉珍. 肠道菌群与微生态制剂[J]. *河北医药*, 2015, 37(1):108-110.
- [42] Westfall S, Lomis N, Kahouli I, et al. Microbiome, Probiotics and Neurodegenerative Diseases: Deciphering the Gut Brain Axis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(20):3769-3787.
- [43] Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal Microbiota Transplantation Broadening Its Application Beyond Intestinal Disorders[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1):102-111.
- [44] He Z, Cui BT, Zhang T, et al. Fecal Microbiota Transplantation Cured Epilepsy in a Case with Crohn's Disease: The First Report [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(19):3565-3568.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2017-08-30