

DOI:10.13350/j.cjpb.250401

• 论著 •

癫痫患儿肠道菌群失衡状况及影响因素分析*

曾庆煌^{1**}, 魏凤芳¹, 许金霞¹, 郑丽平¹, 林灵木², 肖旭²

(1. 莆田学院附属医院儿科, 福建莆田 351100; 2. 莆田学院附属医院儿童康复医学科)

【摘要】 目的 分析癫痫患儿肠道菌群失衡状况及影响因素。方法 将本院2020年9月~2023年8月期间收治的96例癫痫患儿设为观察组,另选取同期92名健康儿童为对照组。根据肠道菌群是否失衡将观察组分为未失衡组($n=45$)和失衡组($n=51$)。癫痫患儿肠道菌群失衡的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。结果 门水平上,与对照组相比,观察组厚壁菌门和变形菌门丰度较高($t=11.205, 31.188, P<0.05$),放线菌门和拟杆菌门丰度较低($t=19.802, 24.450, P<0.05$)。属水平上,与对照组相比,观察组拟杆菌属和双歧杆菌属丰度较低($t=24.507, 17.336, P<0.05$),链球菌属和埃希氏菌属丰度较高($t=6.555, 21.193, P<0.05$)。96例癫痫患儿中53.13%发生肠道菌群失衡,其中I度、II度、III度失衡的占比分别为45.10%、39.22%、15.69%。相比于未失衡组比较,失衡组病程 ≥ 1 年及近6个月内使用抗生素的占比显著较高($\chi^2=5.498, 6.620, P<0.05$),且白蛋白(ALB)和免疫球蛋白(Ig)A水平明显较低($t=4.500, 5.914, P<0.05$)。多因素 Logistic 回归结果显示,病程($OR=1.732, 95\%CI:1.132\sim 2.650$)、ALB($OR=0.946, 95\%CI:0.903\sim 0.992$)和 IgA 水平($OR=0.923, 95\%CI:0.867\sim 0.983$)、近6个月内使用抗生素与否($OR=2.057, 95\%CI:1.273\sim 3.325$)为癫痫患儿肠道菌群失衡的影响因素($P<0.05$)。结论 相比于健康儿童,癫痫患儿肠道菌群结果异常,病程、ALB 和 IgA 水平、近6个月内使用抗生素与否为癫痫患儿肠道菌群失衡的影响因素。

【关键词】 癫痫;肠道菌群失衡;影响因素

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)04-0411-04

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Apr.;20(04):411-414,420.]

Analysis of intestinal microbiota imbalance and its influencing factors in epileptic children

ZENG Qinghuang¹, WEI Fengfang¹, XU Jinxia¹, ZHENG Liping¹, LIN Lingmu², XIAO Xu² (1. Department of Pediatrics, Putian University Affiliated Hospital, Putian, Fujian, 351100, China; 2. Department of Child Rehabilitation Medicine, Putian University Affiliated Hospital)***

【Abstract】 **Objective** To analyze the imbalance of intestinal microbiota in epileptic children and its influencing factors. **Methods** From September 2020 to August 2023, 96 children with epilepsy admitted to our hospital were considered as observation group, and 92 healthy children were considered as control group. The observation group was assigned into a non imbalance group ($n=45$) and an imbalance group ($n=51$) based on whether the intestinal microbiota was imbalanced. The influencing factors of intestinal microbiota imbalance in epileptic children were analyzed using multiple Logistic regression. **Results** At the phylum level, compared with the control group, the observation group had higher abundances of Firmicutes and Proteobacteria phyla ($t=11.205, 31.188, P<0.05$), and lower abundances of Actinobacteria and Bacteroidetes phyla ($t=19.802, 24.450, P<0.05$). At the genus level, compared with the control group, the observation group had lower abundances of Bacteroidetes and Bifidobacterium genera ($t=24.507, 17.336, P<0.05$), and higher abundances of Streptococcus and Escherichia genera ($t=6.555, 21.193, P<0.05$). Totally 53.13% of 96 children with epilepsy experienced intestinal microbiota imbalance, and among them, the proportions of degree I, II, and III imbalance were 45.10%, 39.22%, and 15.69%, respectively. Compared with the non imbalance group, the proportions of disease duration of ≥ 1 year and use of antibiotics within the past 6 months in the imbalance group were obviously higher ($\chi^2=5.498, 6.620, P<0.05$), and the albumin (ALB) and immunoglobulin (Ig) A were obviously lower ($t=4.500, 5.914, P<0.05$). Multiple logistic regression showed that disease duration ($OR=1.732, 95\%CI:1.132\sim 2.650$), ALB ($OR=0.946, 95\%CI:0.903\sim 0.992$), IgA ($OR=0.923, 95\%CI:0.867\sim 0.983$), and use of antibiotics within the past 6 months ($OR=2.057, 95\%CI:1.273\sim 3.325$) were the influencing factors of intestinal microbiota imbalance in epileptic children ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with healthy children, epileptic children have abnormal intestinal microbiota results. The disease duration, ALB and IgA levels, and use of antibiotics within the past 6 months are influencing factors for intestinal microbiota imbalance in epileptic children.

【Keywords】 epilepsy; intestinal microbiota imbalance; influence factor

* **【基金项目】** 莆田市科研计划项目(No. 2022S3F003)。

** **【通信作者(简介)]** 曾庆煌(1980-),男,福建莆田人,在职研究生,主任医师,从事儿科临床研究。E-mail:zqh99888@126.com

癫痫是一种易发生于儿童和老年人群的慢性脑部疾病,具有反复性和短暂性的特点^[1]。继发性癫痫的发生与大脑皮质发育障碍、脑部外伤、寄生虫感染和颅内肿瘤等因素有关,特发性癫痫的病因不明^[2-3]。癫痫有全面性发作、局灶性发作等类型,不同类型的发作症状存在一定差异,部分患者发作时伴意识障碍,部分患者发作时意识清晰,不同患者发作后恢复至正常状态的时间长短也不一^[4-5]。既往研究认为,肠道微生物可通过调节机体内分泌和免疫系统影响大脑的活动^[6]。肠道菌群失衡可能会增加癫痫易感性,并影响癫痫发作,癫痫的长期反复发作也可能导致肠道菌群失衡^[7]。然而癫痫患儿肠道菌群失衡的影响因素尚不明确。

本研究对比健康儿童和癫痫患儿肠道中主要优势菌群的丰度变化,并分析癫痫患儿肠道菌群失衡状况及其影响因素,旨在为癫痫的临床治疗提供新思路,结果报告如下。

材料与方法

1 一般资料

选取本院 2020 年 9 月~2023 年 8 月期间收治的 96 例癫痫患儿为研究对象,设为观察组。纳入标准:(1)患儿均符合癫痫诊断标准^[8],且经头颅 CT 等影像检查证实;(2)28 d<年龄<18 岁;(3)患儿家属对研究知情且同意。排除标准:(1)既往脑部手术史;(2)合并肿瘤;(3)近期脑外伤史、脑炎等其它脑部疾病;(4)伴自身免疫性疾病、代谢性疾病;(5)合并神经系统疾病;(6)伴肠道疾病。另选取同期 92 名健康儿童为对照组。纳入标准:(1)28 d<年龄<18 岁;(2)既往无癫痫病史。排除标准同观察组。

本研究经医学伦理委员会审核通过(伦理号:莆医附伦[202073])。

2 方法

2.1 肠道菌群检测 采集受试者晨起 5 g 左右中段、新鲜粪便于粪便采样器(含保护液)中,DNA 提取前于 -80 ℃ 保存。采用 QIAamp Fast DNA Stool Mini Kit 试剂盒提取粪便 DNA,并检测其纯度和浓度,在高保真酶的催化下,采用引物 341F (5'-CCTAYGGGRBGCASCAG-3') 和 806R (5'-GGACTACNNGGGTATCTAAT-3') 对合格 DNA 的 16S rRNA V3~V4 区进行扩增,使用 Agencourt AMPure XP 核酸纯化磁珠纯化扩增产物,对文库进行定量、混合。安捷伦 2100 生物分析仪检测文库质量,利用 Nova Seq 6000 平台测序进行生物信息学分析。

2.2 肠道菌群失衡评估标准 将新鲜粪便均匀涂于载玻片,风干后固定,采用革兰染色法进行染色,油镜

中观察,参考《肠道菌群粪便图片检查图谱》评价肠道菌群是否失衡及严重程度,双歧杆菌总数/大肠埃希菌总数(B/E)<1.01 即认为发生肠道菌群失衡。

2.3 血液指标检测 采集患儿清晨空腹肘静脉血 3 mL,离心 10 min 后收集血清。采用高效液相色谱法检测血清血红蛋白;采用免疫比浊法检测血清中白蛋白(ALB)、免疫球蛋白(Ig)A、IgG、IgM。

3 统计学分析

SPSS 25.0 处理数据。计数资料用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。血液指标与癫痫患儿肠道菌群丰度的相关性采用 Pearsons 法分析;癫痫患儿肠道菌群失衡的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 对照组、观察组一般资料比较

对照组年龄 2~12(7.26±2.05)岁,体质指数(BMI)为(15.25±1.63)kg/m²,男童、女童各 43、49 例。观察组年龄 2~12(7.51±2.10)岁,BMI(15.67±1.59)kg/m²,男童、女童各 51、45 例。两组年龄($t = 0.826, P = 0.410$)、BMI($t = 1.788, P = 0.075$)和性别($\chi^2 = 0.766, P = 0.381$)比较差异无统计学意义。

2 对照组、观察组肠道中优势菌群比较

门水平上,对照组拟杆菌门丰度最高,其次为厚壁菌门,观察组厚壁菌门丰度最高,其次为拟杆菌门。与对照组相比,观察组厚壁菌门和变形菌门丰度较高($t = 11.205, 31.188, P < 0.05$),放线菌门和拟杆菌门丰度较低($t = 19.802, 24.450, P < 0.05$)。见表 1。

属水平上,拟杆菌属在对照组、观察组中丰度均为最高。与对照组相比,观察组拟杆菌属和双歧杆菌属丰度较低($t = 24.507, 17.336, P < 0.05$),链球菌属和埃希氏菌属丰度较高($t = 6.555, 21.193, P < 0.05$)。见表 2。

表 1 对照组、观察组门水平优势菌群比较($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of dominant microbiota between control group and observation group at the phylum level

组别	例数	厚壁菌门	放线菌门	变形菌门	拟杆菌门
对照组	92	33.65±4.84	7.93±2.09	6.57±1.81	49.24±6.28
观察组	96	41.92±5.26	3.41±0.78	17.29±2.78	29.53±4.69
t 值	—	11.205	19.802	31.188	24.450
P 值	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 癫痫患儿肠道菌群失衡状况

通过在油镜中观察,96 例癫痫患儿中 51 例存在肠道菌群失衡,占比为 53.13%,其中 I 度、II 度、III 度失衡者分别 23 例(45.10%)、20 例(39.22%)、8 例(15.69%)。

表2 对照组、观察组属水平优势菌群比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of dominant microbiota between control group and observation group at the genus level

组别	例数	拟杆菌属	粪杆菌属	链球菌属	双歧杆菌属	埃希氏菌属
对照组	92	37.51±5.19	13.72±2.65	10.49±2.50	5.08±1.54	4.15±1.32
观察组	96	21.63±3.58	14.54±3.11	13.12±2.97	2.12±0.64	10.29±2.46
<i>t</i> 值	-	24.507	1.942	6.555	17.336	21.193
<i>P</i> 值	-	<0.001	0.054	<0.001	<0.001	<0.001

4 癫痫患儿肠道菌群失衡的单因素分析

与未失衡组比较,失衡组病程 ≥ 1 年及近6个月内使用抗生素的占比显著较高($\chi^2 = 5.498, 6.620, P < 0.05$),且ALB和IgA水平明显较低($t = 4.500, 5.914, P < 0.05$)。两组患儿年龄、发作类型、IgG水平等均无显著差异($P > 0.05$)。见表3。

表3 癫痫患儿肠道菌群失衡的单因素分析[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

Table 3 Single factor analysis of intestinal microbiota imbalance in children with epilepsy

指标	未失衡组 ($n=45$)	失衡组 ($n=51$)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
性别			0.736	0.391
男	26(57.78)	25(49.02)		
女	19(42.22)	26(50.98)		
年龄(岁)	7.27±2.05	7.73±2.14	1.072	0.287
体重指数 (kg/m^2)	15.34±1.55	15.96±1.62	1.909	0.059
病程			5.498	0.019
<1年	31(68.89)	23(45.10)		
≥ 1 年	14(31.11)	28(54.90)		
发作类型			1.302	0.254
局灶性	29(64.44)	27(52.94)		
全面性	16(35.56)	24(47.06)		
脑电图			0.256	0.613
正常	12(26.67)	16(31.37)		
异常	33(73.33)	35(68.63)		
ALB(g/L)	46.37±4.29	42.58±3.96	4.500	<0.001
血红蛋白(g/L)	132.85±12.63	135.91±12.07	1.213	0.228
IgA(g/L)	0.71±0.22	0.49±0.14	5.914	<0.001
IgG(g/L)	7.64±1.95	7.06±1.83	1.503	0.136
IgM(g/L)	1.30±0.18	1.37±0.21	1.742	0.085
近6个月内使用 抗生素与否			6.620	0.010
是	7(15.56)	20(39.22)		
否	38(84.44)	31(60.78)		

5 血液指标与癫痫患儿肠道菌群丰度的相关性分析

癫痫患儿ALB水平与拟杆菌属、双歧杆菌属和埃希氏菌属丰度存在相关性($P < 0.05$);IgA水平与拟杆菌属、链球菌属和双歧杆菌属丰度存在相关性($P < 0.05$);IgM水平与拟杆菌属和双歧杆菌属丰度存在相关性($P < 0.05$)。见表4。

6 癫痫患儿肠道菌群失衡的多因素 Logistic 回归分析

以癫痫患儿肠道菌群失衡与否(失衡="1",未失衡="0")为因变量,以病程(<1年="0", ≥ 1 年="

1")、ALB(连续变量)、IgA(连续变量)和近6个月内使用抗生素与否(是="1",否="0")为自变量行多因素 Logistic 回归,结果显示,病程 ≥ 1 年、近6个月内使用抗生素为癫痫患儿肠道菌群失衡的独立危险因素($P < 0.05$),且ALB和IgA水平越低,癫痫患儿肠道菌群失衡的风险越高($P < 0.05$)。见表5。

表4 血液指标与癫痫患儿肠道菌群丰度的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of blood index and intestinal microbiota abundance in children with epilepsy

变量	拟杆菌属		粪杆菌属		链球菌属		双歧杆菌属		埃希氏菌属	
	<i>r</i>	<i>P</i>								
ALB	0.269	<0.001	0.150	0.087	0.175	0.079	0.307	<0.001	0.281	<0.001
血红蛋白	0.028	0.742	0.035	0.683	0.087	0.308	0.164	0.054	0.073	0.395
IgA	0.359	<0.001	0.192	0.067	0.306	<0.001	0.275	<0.001	0.196	0.065
IgG	0.173	0.080	0.181	0.072	0.117	0.183	0.066	0.456	0.135	0.132
IgM	0.228	0.024	0.095	0.267	0.129	0.241	0.214	0.033	0.142	0.205

表5 癫痫患儿肠道菌群失衡的多因素 Logistic 回归分析

Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of intestinal microbiota imbalance in children with epilepsy

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
病程	0.549	0.217	6.407	0.011	1.732	1.132~2.650
ALB	-0.056	0.024	5.350	0.021	0.946	0.903~0.992
IgA	-0.080	0.032	6.270	0.012	0.923	0.867~0.983
近6个月内 使用抗生素	0.721	0.245	8.666	0.003	2.057	1.273~3.325

讨论

据统计,癫痫在我国0~14岁儿童中的患病率约为151/10万,患病率不低,且癫痫容易对儿童的发育、认知能力造成负面影响,甚至猝死,增加社会和家庭的负担^[9]。然而,抗癫痫药物的副作用不容小觑,应探索多元化治疗方案控制病情^[10]。微生物-肠-脑轴是双向交流网络,在神经系统疾病的发生发展中发挥着关键作用^[11]。微生物-肠-脑轴在帕金森病、抑郁症等许多疾病中都具有潜在治疗价值,近年来,益生菌制剂在癫痫中的辅助治疗效果也得到许多研究的肯定^[12]。探讨癫痫患儿肠道菌群失衡状况及影响因素将为临床治疗提供一定帮助,改善癫痫患儿预后。

本研究结果显示,门水平上,健康儿童肠道中拟杆菌门丰度最高,而癫痫患儿肠道中厚壁菌门丰度最高;属水平上,健康儿童和癫痫患儿均以拟杆菌属丰度最高,与胡南非^[13]的报道较为一致,可见癫痫患儿肠道中菌群分布与健康儿童存在一定差异。然而,王小倩等^[14]的研究报道,放线菌门为癫痫患儿肠道中峰度最高的门,其次为厚壁菌门,与本研究结果存在偏倚,有待大样本研究验证。具体分析,与健康儿童相比,癫痫患儿肠道中厚壁菌门和变形菌门丰度较高,放线菌门和拟杆菌门丰度较低,在属水平上,癫痫患儿拟杆菌属和双歧杆菌属丰度较健康儿童低,链球菌属和埃希氏

菌属丰度较健康儿童高,提示癫痫患儿肠道中主要优势菌群的丰度与健康儿童存在显著差异。龚帅正等^[15]的研究中也显示,癫痫患儿经治疗后肠道中拟杆菌门丰度有所升高,厚壁菌门丰度有所降低,且拟杆菌属细菌可能通过调控免疫炎症和神经递质水平抑制癫痫发生。

厚壁菌门中多为革兰阳性菌,分析认为癫痫患儿厚壁菌门丰度的增加与链球菌、瘤胃球菌等致病菌的增加有关,这些致病菌的增加会导致肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等促炎因子的增加。研究报道,TNF- α 能够增强神经兴奋性,可能与促进 Ca^{2+} 内流有关^[16]。拟杆菌门最主要的属是拟杆菌属,该属细菌能够产生乙酸等短链脂肪酸(SCFAs),SCFAs在肠道健康的维持中发挥重要作用,SCFAs还能够调控T细胞分化、迷走神经的激活等,在癫痫的发生中起着保护作用^[17]。双歧杆菌属属于放线菌门,能够产生抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(GABA),从而起到抑制癫痫发生的作用,因此癫痫患儿双歧杆菌属峰度较低^[18]。埃希氏菌属为变形菌门中的属,有研究^[19]报道,耐药性癫痫患者肠道中埃希氏菌属丰度与白细胞介素-8水平呈显著正相关,分析是由于埃希氏菌属中细菌通过产生毒素促进炎症因子分泌,而神经炎症在癫痫的发生发展中起着关键作用。综上,肠道中各种微生物通过影响炎症因子分泌、神经递质合成等途径参与癫痫发生发展。

肠道中B/E是衡量菌群是否失衡的一项指标,本研究基于B/E评估肠道菌群是否失衡,结果显示,96例癫痫患儿中53.13%存在肠道菌群失衡,占比较高。本研究Pearson相关性分析显示,ALB、IgA和IgM水平与部分肠道菌群丰度存在相关性,可见ALB、IgA和IgM与肠道菌群结构密切相关。本研究进一步分析癫痫患儿肠道菌群失衡的影响因素,单因素分析显示,相比于未失衡组,失衡组病程 ≥ 1 年及近6个月内使用抗生素的占比显著较高,且ALB和IgA水平明显较低,提示癫痫患儿肠道菌群失衡可能与其病程、近6个月内是否使用抗生素、ALB和IgA水平有关。多因素Logistic回归结果进一步提示,癫痫患儿病程 ≥ 1 年、近6个月内使用抗生素的情况下,肠道菌群失衡的风险高,且ALB和IgA水平越低,癫痫患儿肠道菌群失衡的风险越高。分析认为,病程越长,微生物-肠-脑轴的作用越明显,导致肠道菌群受到一定影响。抗生素会抑制一些肠道菌群的生长繁殖,影响菌群多样性,导致菌群失衡,临床上应合理使用抗生素,避免滥用。ALB能够反映癫痫患儿营养状况,ALB水平正常表明营养状况良好,有助于肠道菌群的稳定,这是由于膳食纤维等从食物中获取的营养成分能够为肠道菌群提供营养^[20]。IgA是一种重要抗体,有分泌型和血

清型,分泌型在泪液、乳汁等分泌物中存在,血清型存在于血液中,IgA能够中和毒素、抑制病原菌在上皮细胞上的黏附、抗炎等,在免疫系统功能的维持中扮演重要角色,血清IgA偏低提示免疫功能降低^[21]。研究认为,IgA有助于维持肠道菌群稳定,且IgA能够直接作用于肠道微生物,抑制病原菌侵袭肠道^[22]。然而,目前关于癫痫患儿肠道菌群的影响因素的报道较少,病程、ALB和IgA水平、近6个月内抗生素使用情况对癫痫患儿肠道菌群的影响仍需后续探讨。

综上所述,癫痫患儿肠道中优势菌群丰度与健康儿童存在一定差异,且癫痫患儿肠道菌群失衡与病程、ALB和IgA水平、近6个月内是否使用抗生素有关,为癫痫患儿的治疗提供新思路,后续将进一步深入探讨肠道菌群与癫痫发生发展之间的具体机制,提高研究价值。

【参考文献】

- [1] Ramos-Fresnedo A, Perez-Vega C, Domingo RA, et al. Mesenchymal stem cell therapy for focal epilepsy: A systematic review of preclinical models and clinical studies[J]. *Epilepsia*, 2022,63(7):1607-1618.
- [2] Lattanzi S, Leitinger M, Rocchi C, et al. Unraveling the enigma of new-onset refractory status epilepticus: a systematic review of aetiologies[J]. *Eur J Neurol*, 2022,29(2):626-647.
- [3] Knowles JK, Helbig I, Metcalf CS, et al. Precision medicine for genetic epilepsy on the horizon: Recent advances, present challenges, and suggestions for continued progress [J]. *Epilepsia*, 2022,63(10):2461-2475.
- [4] Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6):1398-1442.
- [5] Millevert C, Weckhuysen S, ILAE Genetics Commission. ILAE Genetic Literacy Series: Self-limited familial epilepsy syndromes with onset in neonatal age and infancy[J]. *Epileptic Disord*, 2023,25(4):445-453.
- [6] Oroojzadeh P, Bostanabad SY, Lotfi H. Psychobiotics: the influence of gut microbiota on the gut-brain axis in neurological disorders[J]. *J Mol Neurosci*, 2022,72(9):1952-1964.
- [7] 孙晓娟,赵金华,朱笑笑. 生酮饮食疗法对难治性癫痫患儿免疫炎症反应及肠道菌群的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2023,20(2):116-119.
- [8] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus: report of the ILAE task force on classification of status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 2015, 56(10):1515-1523.
- [9] Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, et al. Type, etiology, and duration of epilepsy as risk factors for SUDEP: Further analyses of a population-based case-control study [J]. *Neurology*, 2023,101(22):e2257-e2265.

(下转 420 页)

- 2019, 25(5):1029-1031.
- [7] 陈秋兰, 朱曼柯, 陈宁, 等. 2011-2021年全国发热伴血小板减少综合征流行特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(6): 852-859.
- [8] Huang X, Li J, Li A, et al. Epidemiological characteristics of severe fever with thrombocytopenia syndrome from 2010 to 2019 in mainland China [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(6):3092.
- [9] Jiang X, Wang Y, Zhang X, et al. Factors associated with severe fever with thrombocytopenia syndrome in endemic areas of China [J]. *Front Public Health*, 2022, 10:844220.
- [10] Moran PAP. Notes on continuous stochastic phenomena [J]. *Biometrika*, 1950, 37(1-2):17-23.
- [11] Moran PAP. The interpretation of statistical maps [J]. *J Roy Stat Soc B*, 1948, 10(2):243-251.
- [12] Anselin L. Local Indicators of spatial association - Lisa [J]. *Geogr Anal*, 1995, 27(2):93-115.
- [13] 王劲峰, 徐成东. 地理探测器:原理与展望[J]. 地理学报, 2017, 72(1):116-134.
- [14] 陈昕, 谢玲, 刘素红, 等. 广西手足口病时空分异及其地理环境因子探测分析[J]. 世界地理研究, 2022, 31(5):1108-1108.
- [15] 丁悦, 蔡建明, 任周鹏, 等. 基于地理探测器的国家级经济技术开发区经济增长率空间分异及影响因素[J]. 地理科学进展, 2014, 33(5):657-666.
- [16] 刘彦随, 李进涛. 中国县域农村贫困化分异机制的地理探测与优化决策[J]. 地理学报, 2017, 72(1):161-173.
- [17] Zhang D, Sun C, Yu H, et al. Environmental risk factors and geographic distribution of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Jiangsu Province, China [J]. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 2019, 19(10):758-766.
- [18] Zhan J, Wang Q, Cheng J, et al. Current status of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China [J]. *Virol Sin*, 2017, 32(1):51-62.
- [19] 段青, 逢博, 张晓梅, 等. 2011-2020年山东省发热伴血小板减少综合征流行特征及空间聚集性[J]. 中华疾病控制杂志, 2022, 26(7):790-797.
- [20] Miao D, Liu MJ, Wang YX, et al. Epidemiology and ecology of severe fever with thrombocytopenia syndrome in China, 2010-2018 [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11):e3851-e8.
- [21] Du Z, Wang Z, Liu Y, et al. Ecological niche modeling for predicting the potential risk areas of severe fever with thrombocytopenia syndrome [J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 26:1-8.
- [22] Wang X, Qi C, Z DD, et al. Epidemic character and environmental factors in epidemic areas of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Shandong Province [J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2021, 12(1):101593.
- [23] Wang T, Li X L, Liu M, et al. Epidemiological characteristics and environmental risk factors of severe fever with thrombocytopenia syndrome in Hubei Province, China, from 2011 to 2016 [J]. *Front Microbiol*, 2017;8.
- [24] 韩璐悒. 山东省发热伴血小板减少综合征的流行特征及其影响因素分析[D]. 济南:山东大学, 2023.
- [25] Tufts DM, Vanacker MC, Fernandez MP, et al. Distribution, host-seeking phenology, and host and habitat associations of haemaphysalis longicornis ticks, staten island, New York, USA [J]. *Emerg Infect Dis*, 2019, 25(4):792-796.
- [26] Liu Q, He B, H SY, et al. Severe fever with thrombocytopenia syndrome, an emerging tick-borne zoonosis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(8):763-772.
- [27] Dualis H, Zefong AC, Joo LK, et al. Factors and outcomes in severe fever with thrombocytopenia syndrome (sfts): a systematic review [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2021, 67:102501.
- [28] 刘婷, 黄兴友, 高庆先, 等. 不同气象条件下的气溶胶时空分布特征[J]. 环境科学研究, 2013, 26(2):122-128.

【收稿日期】 2024-10-18 【修回日期】 2025-01-05

(上接 414 页)

- [10] Perucca E, White HS, Bialer M. New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: II. treatments in clinical development[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(9):781-795.
- [11] Toledo ARL, Monroy GR, Salazar FE, et al. Gut-brain axis as a pathological and therapeutic target for neurodegenerative disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1184-1198.
- [12] 张金来, 曹月荣, 于洁, 等. 益生菌辅助治疗儿童难治性癫痫的临床效果及对肠道微生态、炎性因子的影响[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(7):43-46.
- [13] 胡南非. 不同发作类型癫痫患儿肠道菌群的特征及其意义探讨[D]. 衡阳:南华大学, 2021.
- [14] 王小倩, 刘婷婷, 王琪, 等. 癫痫及伴腹泻癫痫患儿肠道菌群失衡的相关性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(9):1047-1052.
- [15] 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.
- [16] Henning L, Antony H, Breuer A, et al. Reactive microglia are the major source of tumor necrosis factor alpha and contribute to astrocyte dysfunction and acute seizures in experimental temporal lobe epilepsy[J]. *Glia*, 2023, 71(2):168-186.
- [17] Gudan A, Skonieczna-Zydecka K, Palma J, et al. Effects of dietary components on intestinal short-chain fatty acids (SCFAs) synthesis in healthy adult persons following a ketogenic diet[J]. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 2022, 73(1):51-69.
- [18] Perucca E, Bialer M, White HS. New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: I. role of GABA as a modulator of seizure activity and recently approved medications acting on the GABA system[J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(9):755-779.
- [19] 张雪意, 郭珍立, 陈延, 等. 基于“肠道菌群—肠—脑轴”探讨风痰闭阻型耐药性癫痫患者的肠道菌群特点[J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(6):630-636, 645.
- [20] Masi D, Le Roy T, Adriouch S, et al. Nourishing the gut: the impact of diet on host-gut microbiota interaction[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2024, 27(4):361-371.
- [21] Mahdally SM, Izquierdo M, Viscardi RM, et al. Secretory-IgA binding to intestinal microbiota attenuates inflammatory reactions as the intestinal barrier of preterm infants matures[J]. *Clin Exp Immunol*, 2023, 213(3):339-356.
- [22] Pabst O, Izcue A. Secretory IgA: controlling the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, 19(3):149-150.

【收稿日期】 2024-12-02 【修回日期】 2025-02-16