

基于文献计量视角分析癫痫与生酮饮食的相关性研究

李瑞暖¹, 谢苗莹¹, 曾 榕¹, 黄柳瑛¹, 于晓东¹, 黄鹏宇¹, 刁丽梅²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学第一附属医院 脑病一区, 广西 南宁, 530023)

摘要: **目的** 通过 CiteSpace 对生酮饮食治疗癫痫相关文献的地区、机构、期刊、作者、被引次数和关键词进行分析, 预测该领域研究最新趋势。 **方法** 以 Web of Science 中 2002 年—2022 年 8 月 13 日收录的核心合集数据库为文献来源, 应用 CiteSpace 5.7. R2 进行文献可视化分析, 并绘制相关可视化图谱。 **结果** 筛选后共纳入 2 193 篇文献。目前, 生酮饮食治疗癫痫的相关研究处于快速上升阶段。美国是这一领域的主要推动力, 提供了 34.38% 的出版物; 中国发文量排第 4 位。最活跃的机构是约翰霍普金斯大学, 引用频率最高的杂志是 *Cited Journal*。共同被引文献最多的是 *Epilepsia Open* 杂志的文章。ERIC H KOSSOFF 是最多产的作家, 也是最常被共同引用的作者。“肠道微生物群”“微生物轴-肠脑轴”“改良阿特金斯饮食”和“基因突变”等为生酮饮食治疗癫痫的研究前沿。研究热点逐渐从局部病变部位扩展到其他部位, 如从“大脑”到“微生物轴-肠脑轴”的转变, 呈现多学科交叉的发展特点。 **结论** 生酮饮食和肠道微生物对癫痫治疗的结合应用是未来必然的发展趋势。

关键词: 生酮饮食; 癫痫; 文献计量学; CiteSpace 软件; 可视化分析; 肠道微生物

中图分类号: R 742.1; R 459.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)08-040-08 DOI: 10.7619/jcmp.20223635

Analysis of correlation between epilepsy and ketogenic diet based on bibliometrics

LI Ruinian¹, XIE Miaoying¹, ZENG Rong¹, HUANG Liuying¹,
YU Xiaodong¹, HUANG Pengyu¹, DIAO Limei²

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530001;

2. First Ward of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi, 530023)

Abstract: **Objective** To analyze the regions, institutions, journals, authors, citation times and keywords of literatures related to ketogenic diet for epilepsy through CiteSpace, and to predict the latest trends in this field. **Methods** The core collection database collected in Web of Science from 2002 to August 13, 2022 was used as the literature source. CiteSpace 5.7. R2 was used for literature visualization analysis, and related visualization maps were drawn. **Results** A total of 2 193 literatures were included after screening. At present, the related research of ketogenic diet for epilepsy was on the rise rapidly. The United States was the main driver in this area, providing 34.38 per cent of publications; China ranked the fourth in terms of the number of publications. The most active institution was Johns Hopkins University, and the most frequently cited journal was *Cited Journal*. The most commonly cited articles were those published in *Epilepsia Open*. ERIC H KOSSOFF was the most prolific author and the most frequently co-cited. "Gut microbiome" "microbiome axis-gut brain axis" "modified Atkins diet" and "gene mutation" were the research frontiers of ketogenic diet treatment of epilepsy. The research focus had gradually expanded from the local lesion site to other sites, such as the transformation from "brain" to "microbial axis-enterobrain axis", showing the characteristics of multidisciplinary development. **Conclusion** The combined application of ketogenic diet and intestinal microbiome in

收稿日期: 2022-12-06 修回日期: 2023-04-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81960858); 2022 年广西科技厅科技基地和人才专项(桂科 AD22035908); 广西中医脑病临床研究中心项目(桂科 AD20238028); 广西研究生教育创新计划项目(YCSW2021225); 2020 年广西高等学校高水平创新团队及卓越学者计划(桂教人才[2020]6 号)

通信作者: 刁丽梅, E-mail: dlm721226@163.com

epilepsy treatment is an inevitable trend in the future.

Key words: ketogenic diet; epilepsy; bibliometrics; CiteSpace software; visual analysis; gut microbiota

癫痫发作具有持久倾向性,涉及神经元电活动异常的阵发性变化,与脑网络失衡密切相关^[1-2]。研究^[3]表明,由遗传因素造成的癫痫在所有癫痫中约占 40%。许多具有基因突变的儿童在患有难治性癫痫后,不适合进行手术治疗。因此,生酮饮食被认为是治疗癫痫的新策略。生酮饮食作为一种由高脂肪、低碳水、蛋白质及其他营养素构成的非药物治疗方式,可以降低部分神经元兴奋性,减少癫痫发作次数^[4-5]。40%~67% 的癫痫患儿在使用生酮饮食后,其癫痫发作频率降低约 50%^[6-7]。为全面了解生酮饮食在癫痫领域中的研究现状和最新进展,本研究基于 Web of Science 核心数据库,运用文献计量学方法从 2002—2022 年生酮饮食治疗癫痫领域文献的年度发文量、国家、机构、期刊、作者、被引情况和关键词等方面进行分析,以了解期刊分布及核心作者、文献的脉络发展,并梳理生酮饮食治疗癫痫研究领域的热点和前沿,以期为该领域的研究人员提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

数据均来源于 Web of Science 核心数据库。检索策略: TS = (Epilepsy OR Epilepsies OR Seizure Disorder OR Seizure Disorders Ketogenic Diet OR Awakening Epilepsy Diet, Ketogenic OR Epilepsy, Awakening OR Epilepsy, Cryptogenic OR Cryptogenic Epilepsies OR Cryptogenic Epilepsy OR Epilepsies, Cryptogenic OR Aura OR Auras) AND TS = (Diet, Ketogenic OR Ketogenic Diet OR Diets, Ketogenic OR Ketogenic Diets), 文献类型为所有类型,语种为英语,时间跨度为 2002—2022 年,最终共获得 2 193 篇文献。其中综述有 535 篇,占总发文量的 24.40%, 以此作为后续计量分析的样本。文中所有数据均在 2022 年 8 月 13 日同一天提取,以避免因数据库的每日更新而导致的偏差。

1.2 方法

使用 Web of Science 系统自带的统计分析功能对年度发文量、国家、期刊、作者、被引情况进行量化分析。将在 Web of Science 核心数据库检索

到的 2 193 篇文献的全部记录与引用的参考文献等所有相关文献信息以纯文本的格式导出并保存,数据分析之前用 CiteSpace(version5. 7. R2) 对 Web of Science 格式的数据进行去重,对国家、机构、作者合作关系及关键词进行分析。

1.3 数据可视化

通过 CiteSpace 和 Web of Science 数据库自带文献统计工具,根据研究内容不同,设置不同分析参数,时间选择为 2002—2022 年 8 月 13 日,时间切片为 1 年。并且选择术语源中的所有选项,一次选择 1 个节点类型,图中每个节点表示 1 个观察,包括研究内容,如年度发文量、国家、机构、期刊、作者、被引情况和关键词等,节点大小代表出现频率,节点越大提示出现频率越高。节点之间的连接代表协作、共同发生或共同参照关系。不同颜色的节点代表不同的年份,由内向外不同颜色的圆圈表示 2002—2022 年的年份。最外面一环若有不同颜色,表示该节点具有很高的中心度^[8]。运用 Office2019 Excel 对相关数据进行梳理,从而阐明不同时期的研究热点以及未来的研究趋势。

2 结果

2.1 发文量的变化趋势

2002—2022 年生酮饮食治疗癫痫的年发表量见图 1,将其分为 3 个时期,包括缓慢增长期(2002—2007 年)、加速期(2008—2014 年)和快速增长期(2015—2022 年),数据收录截至 2022 年 8 月 13 日,全球已发表相关文献 102 篇,超过加速期的发表篇数,故将其纳入快速增长期。

2.2 发文国家及机构合作

2002—2022 年,全球共有 82 个国家发表了生酮饮食治疗癫痫的相关论文,其中发文量排名前 10 位的国家见表 1。美国是该领域最常见的出版商,出版了 754 篇文献,其次是意大利和英国,分别以 172 篇和 167 篇位列发文量的第 2、3 位,分别占总发文量的 7.84% 和 7.61%。其中中国以 139 篇位列第 4 位,占总发文量的 6.34%。

中心度最高的前 5 个国家是美国、意大利、澳大利亚、加拿大、英国。中心度是用来反映某个国

家在合作网络中的重要性。中心度排名前 5 位的国家中,美国是最早开始探索并形成一定研究规

模的国家。中国在出版物产出方面已经领先世界,但其中心度值为 0.08,而美国为 0.26。

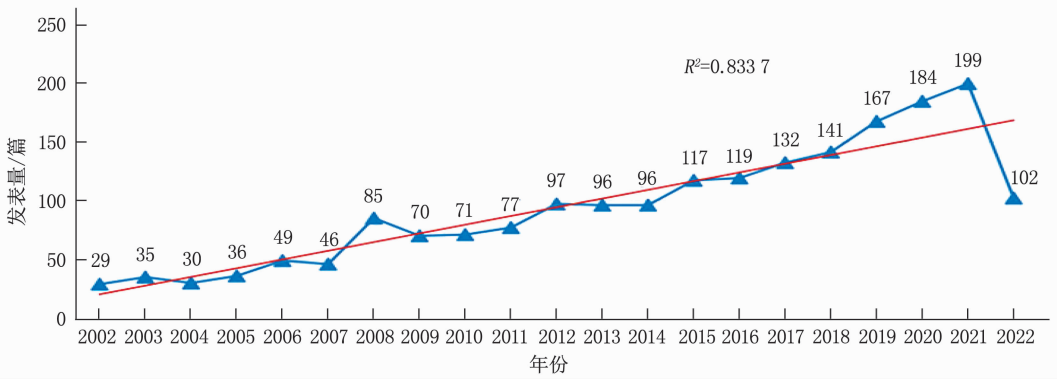


图 1 2002—2022 年生酮饮食治疗癫痫的年发文量及增长趋势

表 1 生酮饮食治疗癫痫研究发文量前 10 位的国家				
排名	国家	发文量/篇	百分比/%	中心度
1	美国	754	34.38	0.26
2	意大利	172	7.84	0.20
3	英国	167	7.61	0.14
4	中国	139	6.34	0.08
5	加拿大	130	5.93	0.15
6	德国	123	5.61	0.05
7	法国	118	5.38	0.11
8	韩国	78	3.56	0.12
9	澳大利亚	76	3.47	0.16
10	荷兰	76	3.47	0.10

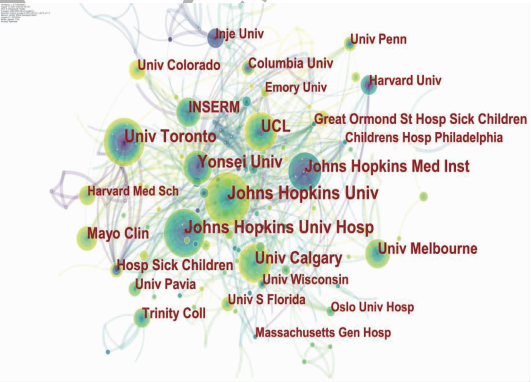


图 2 生酮饮食治疗癫痫的机构合作图谱

发文量前 10 位的机构见表 2。约翰霍普金斯大学发表论文 58 篇,其次是约翰霍普金斯大学附属医院的 50 篇和加拿大多伦多大学的 42 篇。最多产的 10 个机构主要来源于美国和加拿大。使用 CiteSpace 软件对发文机构合作分析以揭示机构之间的合作,见图 2。

频率最高的期刊是 *EPILEPSIA* (1 733 次引用),其次是 *EPILEPSY RES* (1 215 次引用)和 *NEUROLOGY* (1 068 次引用)。在前 10 名的共同被引期刊中,其中 Q1 区期刊占总期刊的 60%。*LANCET NEUROL* 影响因子 (IF) 最高,为 59.935,被引用 702 次,见图 3。

表 2 2002—2022 年发表生酮饮食治疗癫痫 相关文献排名前 10 位的机构			
排名	机构	所属国家	发文量/篇
1	约翰霍普金斯大学	美国	58
2	约翰霍普金斯大学医院	美国	50
3	加拿大多伦多大学	加拿大	42
4	韩国延世大学	韩国	41
5	约翰霍普金斯医学研究所	美国	38
6	加拿大卡尔加里大学	加拿大	34
7	伦敦大学	英国	34
8	美国梅约医学中心	美国	26
9	澳大利亚墨尔本大学	澳大利亚	26
10	法国国家健康与医学研究院	法国	26

表 3 与生酮饮食治疗癫痫相关的前 10 位共同被引期刊				
共被引期刊	被引次数/次	2022 年影响因子	学科分区	国家
<i>EPILEPSIA</i>	1 733	6.74	Q1	美国
<i>EPILEPSY RES</i>	1 215	2.991	Q3	荷兰
<i>NEUROLOGY</i>	1 068	11.8	Q1	美国
<i>J CHILD NEUROL</i>	890	2.363	Q3	美国
<i>EPILEPSY BEHAV</i>	835	3.337	Q2	美国
<i>ANN NEUROL</i>	819	11.274	Q1	美国
<i>SEIZURE-EUR J EPILEP</i>	813	3.414	Q3	英国
<i>PEDIATRICS</i>	773	9.703	Q1	美国
<i>PEDIATR NEUROL</i>	768	4.21	Q1	美国
<i>LANCET NEUROL</i>	702	59.935	Q1	英国

2.3 期刊共被引

共同引用前 10 名的期刊见表 3。被共同引用

学术期刊的主题分布由期刊的双地图叠加描述,见图 4。施引期刊在左侧,被引期刊在右侧,引用关系由彩色路径表示。该映射确定了 4 条彩色引文路径,其中发表在分子/生物学/遗传学领域期刊上的研究,主要被发表在分子/生物学/免疫学和医学/药学/临床期刊上的研究引用。

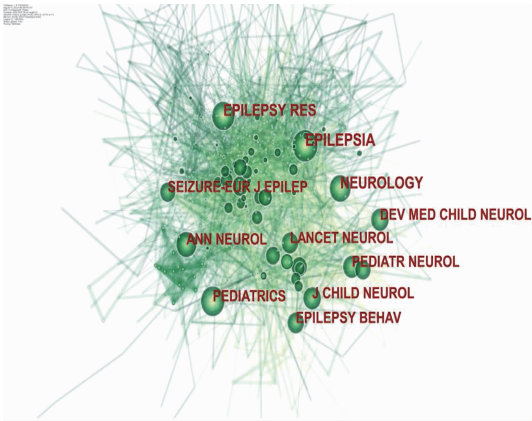


图 3 生酮饮食治疗癫痫的期刊共被引图谱

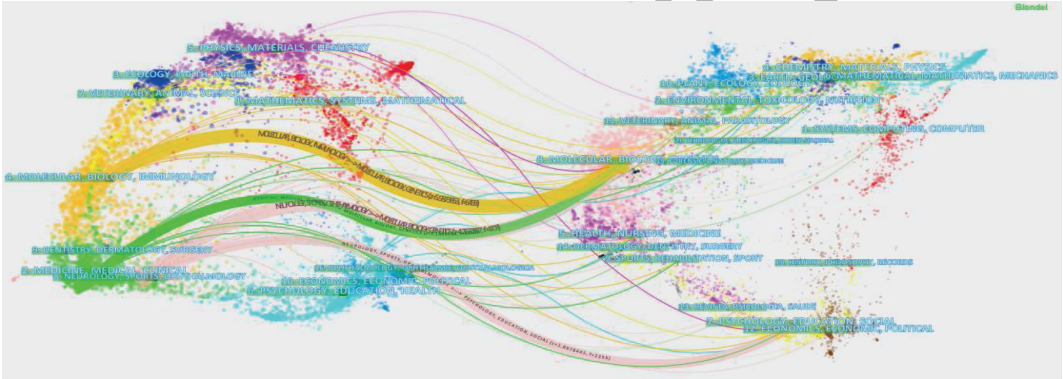


图 4 生酮饮食治疗癫痫相关期刊的双图叠加

表 4 生酮饮食治疗癫痫研究领域最多产和共同引用的前 10 位作者

排名	作者	篇数/篇	国家	排名	共被引作者	引用数/篇
1	ERIC H KOSSOFF	72	美国	1	ERIC H KOSSOFF	720
2	JONG M RHO	43	美国	2	NEAL EG	487
3	J HELEN CROSS	35	英国	3	FREEMAN JM	454
4	MACKENZIE C CERVENKA	29	美国	4	BOUGH KJ	419
5	HEUNG DONG KIM	28	韩国	5	KANG HC	332
6	ZAHAVA TURNER	22	美国	6	VINING EPG	303
7	PIERANGELO VEGGIOTTI	20	意大利	7	COPPOLA G	258
8	ADAM L HARTMAN	20	美国	8	STAFSTROM CE	253
9	HOONCHUL KANG	18	韩国	9	WILDER RM	236
10	STEPHANE AUVIN	18	法国	10	DEVIVO DC	227



图 5 生酮饮食治疗癫痫研究发文量
全球作者图谱

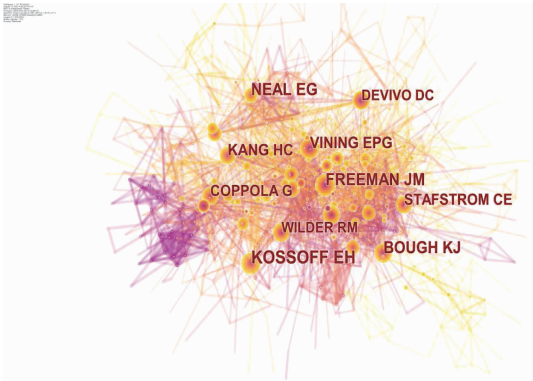


图 6 生酮饮食治疗癫痫研究的高发文量
作者间合作网络

2.5 共被引参考文献分析

共被引文献网络图时间切片设置为 1 年,周期设置为 2002—2022 年。见图 7。

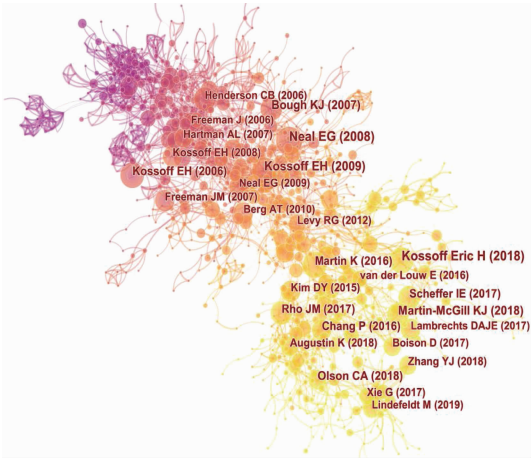


图 7 生酮饮食治疗癫痫研究的引用参考文献可视化分析

在 5 篇最常被共同引用的文章中, *Epilepsia Open* (IF = 4.026) 发表的 *Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group* (被引用 110 次) 是 KOSSOFF ERIC H 被引用次数最多的文章。此外,在共同被引参考文献中,有 2 篇由 KOSSOFF ERIC H 撰写并发表在不同的期刊上,见表 5、表 6。

2.6 关键词共现聚类与时线分析

通过 CiteSpace 对关键词的引用次数和中心性分析,最欢迎的关键词是生酮饮食、癫痫、癫痫发作疗效、难治性癫痫和改良阿特金斯饮食等,见表 7。“大脑(#0)”“司替戊醇(#1)”“肥胖症(#2)”“葡萄糖转移蛋白-1(#3)”“青少年(#4)”“难治性癫痫持续状态(#5)”是生酮饮食治疗癫痫领域的研究热点,其中“大脑(#0)”这个聚类词

表 5 与生酮饮食治疗癫痫相关的前 5 位共同被引参考文献

排名	文题	杂志/影响因子 (2022)	第一作者	发表时间	被引总数/次	学科分区
1	<i>Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group</i>	<i>Epilepsia Open</i> /4.026	KOSSOFF ERIC H	2018 年	110	Q2
2	<i>The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial</i>	<i>LANCET NEUROL</i> /43.74	NEAL EG	2008 年	104	Q1
3	<i>Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group</i>	<i>EPILEPSIA</i> /6.74	KOSSOFF ERIC H	2009 年	85	Q1
4	<i>Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy</i>	<i>COCHRANE DB SYST REV</i> /6.124	MARTIN-MCGILL KJ	2018 年	72	Q2
5	<i>Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet</i>	<i>EPILEPSIA</i> /6.74	BOUGH KJ	2007 年	70	Q1

表 6 与生酮饮食治疗癫痫研究领域相关的共同被引参考文献的前 5 位中心

排名	文题	2022 年杂志/影响因子	第一作者	发表时间	中心性	学科分区
1	<i>A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A₁ receptors</i>	<i>J CLIN INVEST</i> /12.784	MASINO SA	2011 年	0.10	Q1
2	<i>Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus</i>	<i>NEUROLOGY</i> /11.8	THAKUR KT	2014 年	0.10	Q1
3	<i>The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy</i>	<i>TRENDS NEUROSCI</i> /16.978	LUTAS A	2013 年	0.09	Q1
4	<i>A new way to produce hyperketonemia: use of ketone ester in a case of Alzheimer's disease</i>	<i>ALZHEIMERS DEMENT</i> /16.655	NEWPORT MT	2015 年	0.09	Q1
5	<i>Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group</i>	<i>EPILEPSIA</i> /6.74	KOSSOFF EH	2009 年	0.08	Q1

群包括有生酮饮食、脑脊液、Dravet 综合征、神经保护、表观遗传学、难治性癫痫、癫痫发作、线粒体参与等关键词,见图 8、图 9。

通过 CiteSpace 设计关键词聚类时间线视图发现“大脑 (#0)”“青少年 (#4)”是相对较早的热点。“司替戊醇 (#1)”“葡萄糖转移蛋白-1 (#3)”“*atp1a3* 基因 (#06)”等是中期研究热点,“青少年 (#4)”节点最大,颜色最深,代表有关该关键词

聚类的文献发表最多,是生酮饮食治疗癫痫研究领域的热点和经典关键词。该关键词集群包括青少年、生酮、改良阿特金斯饮食、肌阵挛、癫痫、不稳定癫痫、抗癫痫和顽固性儿童癫痫等。“肥胖症 (#2)”“难治性癫痫持续状态 (#5)”“胆固醇 (#8)”“二十碳五烯酸 (#9)”等是目前该领域的新热点。见图 10。

表 7 生酮饮食治疗癫痫研究相关的前 10 个最常见关键词和关键词聚类

排名	关键词	篇数/篇	年份	排名	聚类名称	中心性	年份
1	ketogenic diet	1 378	2002	1	cholesterol	0.963	2016
2	epilepsy	936	2002	2	eicosapentaenoic acid	0.955	2013
3	children	544	2002	3	4bcca	0.906	2012
4	seizure	409	2002	4	adolescent	0.832	2008
5	efficacy	390	2002	5	atp1a3	0.789	2011
6	refractory epilepsy	228	2002	6	Brain	0.776	2008
7	modified atkins diet	188	2008	7	glut1	0.743	2011
8	metabolism	169	2002	8	refractory status epilepticus	0.734	2013
9	ketone body	168	2002	9	obesity	0.698	2014
10	intractable epilepsy	158	2003	10	stiripentol	0.681	2010

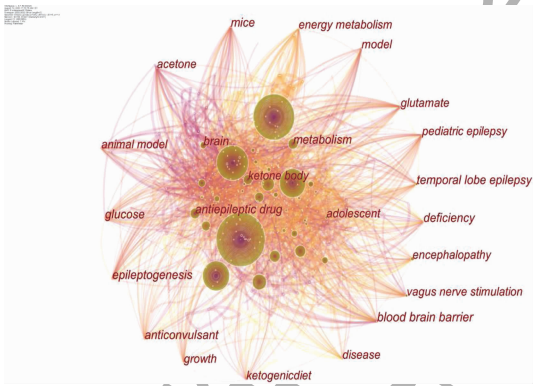


图 8 生酮饮食治疗癫痫的关键词可视化

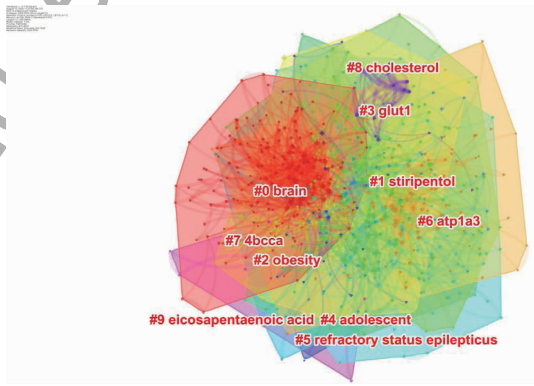


图 9 生酮饮食治疗癫痫研究领域的关键词聚类图谱

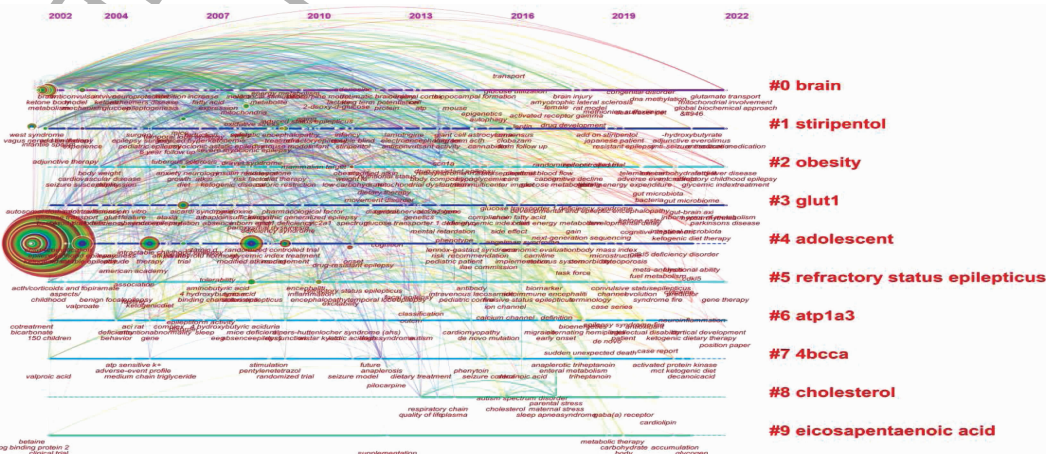


图 10 生酮饮食治疗癫痫研究领域的关键词时间线视图

2.7 关键词突现分析

在 25 个突现关键词中,从 2006 年开始突现

的关键词包括“阿特金斯饮食法(突现强度为 5.22)”“结节性脑硬化(突现强度为 4.35)”“难

治性儿童癫痫(突现强度为 4.20)”和“丙酮(突现强度为 3.86)”等,见图 11。

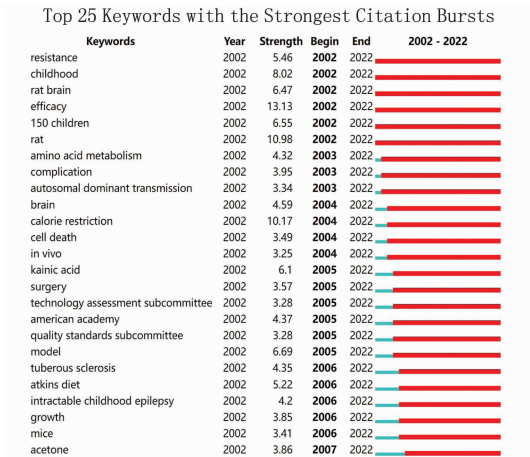


图 11 生酮饮食治疗癫痫相关文章关键词突现可视化分析

3 讨论

从发文量来看,2008 年之前和 2008—2015 年的发文量增长相对缓慢。2015 年是第 2 个加速期,发文量大幅上升。过去 20 年中,关于生酮饮食治疗癫痫的发文量最高的是 2021 年,达到 199 篇,占 2002—2022 年总发文量的 6.23%,占 2012—2022 年总发文量的 13.72%,表明在癫痫的相关治疗研究中,生酮饮食已成为当下全球关注的焦点。

排名前 10 位的高产期刊大部分与临床和神经病学相关,分子/生物学/遗传学共同被引用期刊的研究主要被分子/生物学/免疫学/医学/药学/临床发表的期刊引用,这意味着生酮饮食治疗癫痫的研究方向侧重于从基础到临床的转化应用。同时,被引期刊 JCR 分区 Q1 区有 60%,表明这些期刊对生酮饮食治疗癫痫这一领域具有浓厚兴趣。

频率和中心度最高的 5 篇共同被引文章与难治性、耐药性癫痫及机体代谢相关,表明生酮饮食对儿童癫痫及耐药性癫痫治疗的重要性。在前 5 名共同引用的参考文献中,明确了生酮饮食在癫痫领域的使用指征,开始和持续使用期间的副作用等^[4]。中心度最高的文章表明生酮饮食在神经系统疾病的治疗中可以减少脑损伤、疼痛和炎症等;同时发现,腺苷 A1 受体(A1R)代谢或信号传导缺陷会导致小鼠自发性癫痫。而生酮饮食可以通过增加 A1R 对腺苷激酶的抑制来减少癫痫发作。因此,这篇被高度引用的论文^[9]揭示了生酮饮食治疗癫痫的抗惊厥作用和机体代谢关系,可能有助于发现潜在的治疗靶点。

在文献计量分析中,关键词突现可以反映该领域的研究热点^[10],时线图可以显示热点关键词的演变^[11]。根据发表量的变化,将关键词的演变分为 3 个阶段:缓慢增长期(2002—2007 年)、加速期(2008—2014 年)和快速增长期(2015—2022 年)。在快速增长期时,通过对生酮饮食治疗癫痫机制的深入研究,催生了肠道微生物、细胞因子、基因突变、线粒体能量代谢、免疫等诸多研究方向。

生酮饮食治疗癫痫研究领域相关的关键词包括“血脑屏障”“基因突变”“能量代谢”“葡萄糖转运蛋白 1(GLUT1) 缺失”和“消化道菌群”等。*SLC2A1* 基因编码血脑屏障上的 GLUT1 参与神经元的能量供应,当 *SLC2A1* 基因突变时,会导致 GLUT1 表达减少或功能障碍,从而诱发癫痫,而采用生酮饮食治疗后,可以显著降低癫痫发作频率,该作用可能取决于特定细菌群体改变氨基酸的 γ -谷氨酰化^[12]。研究^[13]表明,生酮饮食可以纠正或改变粪便微生物组成的“异位”,进而肠道微生物群发挥治疗癫痫的作用,形成微生物轴-肠脑轴。以上相关研究均提示肠道微生物可能直接靶向治疗癫痫,且进一步证实了这些关键词是当前生酮饮食治疗癫痫领域的研究热点。

生酮饮食会改变癫痫患者肠道微生物组的组成和功能,从而影响癫痫的发生^[5]。1 例具有 17 年癫痫发作史的克罗恩病患者接受粪便菌群移植后,停止了抗癫痫药物治疗,在 20 个月随访期间,该患者无癫痫发作^[14]。有研究^[15]发现,益生菌治疗可将 28.9% 的耐药性癫痫患者的癫痫发作频率降低 50% 或更多,表明生酮饮食是治疗抗药性癫痫的有效替代疗法。研究^[16]发现,在癫痫婴儿和健康对照者的粪便中,其肠道微生物个体属的相对丰度显著不同,其中克罗诺杆菌是癫痫婴儿的主要属,平均相对丰度为 23.3%,在接受生酮治疗后 1 周降低至 10.4%,而在健康组中该属完全不存在。研究^[17]发现,生酮饮食可改变小鼠肠道菌群并保护其免受自发性强直-阵挛性癫痫发作的影响。由此可见,“肠道菌群”或是生酮饮食治疗癫痫领域新的研究热点,其具备作为未来抗癫痫治疗药物的潜力。

通过应用 CiteSpace 软件对 Web of Science 数据库来源的生酮饮食治疗癫痫数据进行文献计量学及可视化分析,能够相对直观地展示该研究领域的发展热点和趋势,为相关科研工作者在研究的选题和发展方向上提供借鉴和参考。但本研究仍存在一定局限,本研究未分析国内数据库中相

关文献,后续可结合国内数据库以探究国内生酮饮食治疗癫痫研究领域的发展现状及趋势。

参考文献

[1] FISHER R S, ACEVEDO C, ARZIMANOGLU A, *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2014, 55(4): 475–482.

[2] GOLDBERG E M, COULTER D A. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(5): 337–349.

[3] JAGADISH S, PAYNE E T, WONG-KISIEL L, *et al.* The ketogenic and modified atkins diet therapy for children with refractory epilepsy of genetic etiology[J]. *Pediatr Neurol*, 2019, 94: 32–37.

[4] 朱思源,王安东,严雪冰. 生酮饮食在疾病治疗中的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(20): 10–15, 22.

[5] DAHLIN M, PRAST-NIELSEN S. The gut microbiome and epilepsy[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 741–746.

[6] KINSMAN S L, VINING E P, QUASKEY S A, *et al.* Efficacy of the ketogenic diet for intractable seizure disorders: review of 58 cases[J]. *Epilepsia*, 1992, 33(6): 1132–1136.

[7] LEFEVRE F, ARONSON N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: a systematic review of efficacy[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(4): E46.

[8] CHEN H T, LI R R, ZHANG F, *et al.* A scientometric visualization analysis for natural products on cancer research from 2008 to 2020[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 650141.

[9] THAKUR K T, PROBASCO J C, HOCKER S E, *et al.* Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus[J]. *Neurology*, 2014, 82(8): 665–670.

[10] LIU G Y, JIANG R, JIN Y. Sciatic nerve injury repair: a visualized analysis of research fronts and development trends[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(18): 1716–1722.

[11] PITTMAN Q J. A gut feeling about the ketogenic diet in epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2020, 166: 106409.

[12] DE CARO C, IANNONE L F, CITRARO R, *et al.* Can we ‘seize’ the gut microbiota to treat epilepsy[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 107: 750–764.

[13] PARK E G, LEE J, LEE J. Use of the modified atkins diet in intractable pediatric epilepsy[J]. *J Epilepsy Res*, 2018, 8(1): 20–26.

[14] HE Z, CUI B T, 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.

[15] GÓMEZ-EGUILAZ M, RAMÓN-TRAPERO J L, PÉREZ-MARTÍNEZ L, *et al.* The beneficial effect of probiotics as a supplementary treatment in drug-resistant epilepsy: a pilot study[J]. *Benef Microbes*, 2018, 9(6): 875–881.

[16] XIE G, ZHOU Q, QIU C Z, *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.

[17] OLSON C A, VUONG H E, YANO J M, *et al.* The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet[J]. *Cell*, 2018, 174(2): 497.

(本文编辑:周娟 钱锋)

(上接第39面)

的发生机制主要与免疫反应相关,这类患者皮损部位大多能检测出自然杀伤细胞、毒性T细胞以及炎症细胞^[17]。*HLA-B*1502*基因能促进药物-免疫受体机制的形成,对毒副反应有诱导作用,容易引起皮肤过敏反应。本研究结果显示,*HLA-B*1502TA*位点的基因分型及等位基因频率与海南地区癫痫儿童芳香族AEDs所致的cADRs发生无关。基于此结果,在海南地区癫痫儿童治疗前,通过检测*HLA-B*1502TB*位点,能为临床干预提供依据,有利于尽早预测cADRs发生风险,采取预防措施。

参考文献

[1] BRAATHEN G, ZELANO J. Long-term seizure and psychosocial outcome in childhood epilepsy of unknown cause[J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 143(6): 653–660.

[2] BEGHI E, BEGHI M. Epilepsy, antiepileptic drugs and dementia[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(2): 191–197.

[3] GUVENIR H, ARIKOGLU T, VEZIR E, *et al.* Clinical phenotypes of severe cutaneous drug hypersensitivity reactions[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(36): 3840–3854.

[4] 梅冬,张晓燕,赵立波,等. *HLA-A*31:01*等位基因与拉莫三嗪所致皮肤不良反应关联性的Meta分析[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(3): 265–268.

[5] 许倍铭,陈冰. 卡马西平药品不良反应与*HLA-B*1502*基因多态性及血药浓度相关性研究[J]. *药学服务与研究*, 2020, 20(5): 326–329, 349.

[6] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南-癫痫病分册[M]. 2版.

北京:人民卫生出版社, 2015: 90–93.

[7] 周玲,钟淑民. 药物不良反应的皮肤表现与处理[M]. 南昌:江西科学技术出版社, 2006: 31–35.

[8] 赵敏,刁丽,王淑梅. 抗癫痫药高敏综合征临床分析及相关文献复习[J]. *中国医药导刊*, 2019, 21(5): 291–293.

[9] OREKOYA O, FARQUHARSON N, COULSON I. Cutaneous adverse drug reactions[J]. *Medicine*, 2021, 49(7): 428–434.

[10] 张祥,储海峰,胡白,等. MHC区域*HLA-B*类基因与抗癫痫药诱发重症药疹的相关性研究[J]. *中国临床保健杂志*, 2019, 22(5): 697–700.

[11] 民福利,李泽,曾涛,等. 汉族人群中芳香族抗癫痫药物所致交叉过敏反应与*HLA-B*13:01*基因型的相关性[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(8): 799–804.

[12] 穆洪丽,解染,史革鑫,等. *ABCB1*、*HLA-B*1502*、*EPHX1*基因多态性对卡马西平在健康人体内药代动力学特征的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2022, 38(9): 979–983.

[13] SARGENT B, JUHASZ M L W, JOE V C, *et al.* Carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis: the importance of *HLA-B*1502* testing in at-risk populations prior to therapy initiation[J]. *Int J Dermatol*, 2021, 60(7): 907–908.

[14] 吴燕子,初亚男,黄晓晖. *HLA-B*1502*阳性患者抗癫痫药交叉过敏1例[J]. *中国药师*, 2020, 23(9): 1817–1818.

[15] 孔英琪,陈浩. 新型药物的皮肤不良反应[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2021, 35(5): 570–575.

[16] 吴国志,吴国宏,张向磊,等. 拉莫三嗪致肝硬化并发癫痫患者严重药物超敏反应综合征1例报告[J]. *临床肝胆病杂志*, 2021, 37(8): 1907–1908.

[17] 程莉华,仇锦春. 医院2008—2019年皮肤药物不良反应回顾性分析[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(9): 1078–1083.

(本文编辑:梁琥 钱锋)