

针刺联合生酮饮食治疗难治性癫痫机制的研究

张 奇¹, 王裕文^{2*}

¹黑龙江中医药大学附属第一医院治未病中心, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院针灸二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年12月18日; 录用日期: 2026年1月6日; 发布日期: 2026年1月19日

摘 要

本文探讨了针刺联合生酮饮食治疗难治性癫痫的作用机制, 该联合疗法通过多种途径发挥协同抗癫痫作用。生酮饮食通过代谢重构, 将大脑能量来源从葡萄糖转为酮体, 提升ATP生成效率, 激活KATP通道, 降低神经元兴奋性; 针刺则通过上调GABA合成关键酶GAD67表达、增强GABAA受体功能, 增强抑制性神经传递。二者共同抑制海马区NF- κ B通路及NLRP3炎症小体激活, 减轻神经炎症; 通过调节肠道菌群与脑肠轴, 影响短链脂肪酸和迷走神经信号, 进一步抑制癫痫发作; 并促进5-羟色胺释放、BDNF表达及mTOR通路调控, 增强神经修复与突触可塑性。尽管该联合疗法展现出良好的应用前景, 但目前仍缺乏高质量临床研究支持, 存在不良反应与治疗方案标准化不足等问题。因此建议将其视为辅助治疗策略, 未来需加强机制研究与临床验证, 推动其精准化与个体化应用。

关键词

难治性癫痫, 生酮饮食, 针刺, 中西医结合疗法

A Study on the Mechanism of Acupuncture Combined with Ketogenic Diet in Treating Refractory Epilepsy

Qi Zhang¹, Yuwen Wang^{2*}

¹Centre for Preventive Medicine, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Acupuncture II, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: December 18, 2025; accepted: January 6, 2026; published: January 19, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张奇, 王裕文. 针刺联合生酮饮食治疗难治性癫痫机制的研究[J]. 中医学, 2026, 15(1): 386-394.
DOI: 10.12677/tcm.2026.151054

Abstract

This paper explores the mechanism of action of acupuncture combined with a ketogenic diet in treating refractory epilepsy, whereby this combined therapy exerts synergistic antiepileptic effects through multiple pathways. The ketogenic diet achieves metabolic reorganisation, shifting the brain's energy source from glucose to ketone bodies. This enhances ATP production efficiency, activates potassium-ATPase channels (KATP), and reduces neuronal excitability. Concurrently, acupuncture modulates inhibitory neurotransmission by upregulating GAD67 expression—a key enzyme in GABA synthesis, and enhancing GABAA receptor function. Together, they inhibit the NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation in the hippocampus, thereby reducing neuroinflammation. By modulating the gut microbiota and the gut-brain axis, they influence short-chain fatty acids and vagal nerve signalling, further suppressing epileptic seizures. Additionally, they promote serotonin release, enhance BDNF expression, and regulate the mTOR pathway, thereby strengthening neural repair and synaptic plasticity. Although this combined therapy demonstrates promising clinical potential, it currently lacks robust high-quality clinical research support and faces challenges such as adverse reactions and insufficient standardisation of treatment protocols. It is therefore recommended to consider this approach as an adjunctive therapeutic strategy. Future efforts should focus on strengthening mechanistic research and clinical validation to advance its precision and individualised application.

Keywords

Refractory Epilepsy, Ketogenic Diet, Acupuncture, Integrated Chinese and Western Medicine Therapy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是一种由大脑神经元突发性异常同步放电所导致的慢性神经系统疾病,其特点是反复发作的短暂性脑功能失调。根据 2015 年中国抗癫痫协会的癫痫临床诊疗指南[1],我国癫痫患病率约 0.4%~0.7%,其中有约三分之一为难治性癫痫,又称耐药性癫痫(DRE),是指经过两种及以上合理选择且耐受的抗癫痫药物(ASM)s 治疗后,仍无法实现持续无发作的癫痫类型,约占癫痫患者的 30%~40% [2]。目前,外科手术为难治性癫痫的首选治疗方法,主要包括脑切除手术、激光间质热疗与神经调控等,但其风险较大,并发症较多,且部分患者对于手术存在恐惧心理,因此寻求其他保守治疗方法仍具有重大意义。研究表明,使用两种 ASM 治疗后,若癫痫发作症状仍持续存在,仅使用药物完全摆脱癫痫发作的机会估计不到 10% [3];并且目前临床 ASM 领域的选择已经饱和,新型 ASM 并不比传统 ASM 更有效[4],因此单纯使用药物治疗 DRE 并非最佳选择。生酮饮食疗法为癫痫的重要辅助疗法之一,其效果明显,副作用相对较小。多项临床试验显示,在 3~6 个月的随访中,生酮饮食联合药物治疗的缓解率在 26%至 52%之间,而单独药物治疗的缓解率为 2.5%~11% [5]。但饮食疗法依从性较差,作为辅助干预手段并不能完全替代手术与药物治疗,需要配合其他手段进行联合治疗。目前中西医联合疗法是癫痫治疗新趋势:多项研究表明[6]-[8],针刺作为一种传统中医疗法,其对于难治性癫痫疗效尚可,能够明显改善患者的临床症状,安全性较好,故针刺联合生酮饮食对于难治性癫痫患者是一个良好选择,本文就近十年的研究探讨针刺联

合生酮饮食治疗难治性癫痫的作用机制, 为临床治疗难治性癫痫提供理论依据。

2. 针刺与生酮饮食治疗难治性癫痫机制

2.1. 代谢重构与能量稳态

生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种高脂肪、低碳水化合物和适量蛋白质的特殊饮食, 通过将大脑的能量代谢从葡萄糖转变为酮体, 并通过神经递质、离子通道、G 蛋白偶联受体、肠道菌群、线粒体、DNA 甲基化及炎症等多种抗癫痫的机制以控制癫痫发作[9]。该疗法过去曾被广泛应用于儿童癫痫治疗当中[10], 近期多项研究表明生酮饮食对于成人以及儿童的难治性癫痫同样有效[11]-[13]。生酮饮食通过减少碳水的摄入(5%~10%)并增加脂质的摄入(80%~90%), 使身体以脂质为主要能量来源, 期间胰岛素水平下降, 加上肾上腺素浓度的增加, 导致脂肪细胞释放游离脂肪酸(FFA)、三酰基甘油(TAG)和甘油, 最终在代谢过程中产生高水平的酮体(主要是 β -羟丁酸, 丙酮, 乙酰乙酸等)[14]。酮体的结构使它们能够轻松穿过血脑屏障, 为大脑提供替代能量来源[15]; 其作为燃料比葡萄糖更加高效, 可以更加有效地进入三羧酸循环, 提升线粒体 ATP 的产生效率[16], 为神经元提供更稳定、更充足的能量供给。

多项研究表明[17], 针刺可有效刺激 PGC-1 α (上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α), 促进 NRF-1 (核呼吸因子-1)和 TFAM (线粒体转录因子 A)及相关 mRNA 水平和蛋白水平表达, 提高电子传递链复合物 I、IV 和 V 水平, 增加 ATP 浓度, 维持线粒体膜电位, 防止因癫痫活动导致的膜电位崩溃。通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路, 针刺还可调节葡萄糖代谢[18]: AMPK 是细胞的能量感受器, 在能量不足时被激活, 针刺则模拟这种“能量应激”, 激活 AMPK, 促进葡萄糖转运体(如 GLUTs)向细胞膜转运, 增加葡萄糖摄取以及增强糖酵解和有氧氧化的关键酶活性, 提高葡萄糖的利用效率。针刺维持了稳定的线粒体网络, 提供了一个更加高效更加稳定的能量代谢环境, 与生酮饮食联合应用进一步维持脑细胞的静息膜电位和离子稳态, 增强神经元的抑制性功能, 提高其发作的阈值, 减少了异常放电的可能。

2.2. GABA 能系统增强

大脑的正常功能依赖于兴奋性神经递质(主要是谷氨酸)和抑制性神经递质(主要是 γ -氨基丁酸, GABA)之间的精密平衡: 谷氨酸生成过多或功能过强会导致神经元过度兴奋, 诱发癫痫发作; 而当 GABA 功能增强时则偏向抑制神经元活动, 可阻止癫痫发作[19]。生酮饮食在代谢过程中会产生高水平的 β -羟丁酸(BHB)[14], 进入神经元后可上调 GAD1 基因的表达[20], 生产更多的谷氨酸脱羧酶(GAD67 酶), 促进谷氨酸转化为 GABA; 生酮饮食代谢过程中产生的乙酰乙酸还可竞争性抑制谷氨酸囊泡释放, 阻碍突触之前的谷氨酸传递, 削弱神经元之间的兴奋传递效率, 降低神经元兴奋性[21]。多项研究显示[22]-[24], 针刺特定穴位, 如百会、大椎、风池、足三里等能够显著上调海马区 GAD67 的 mRNA 和蛋白表达水平。二者联合使用时, 针刺上调 GAD67 表达, 生酮饮食提升其数量, 实现了“效率”与“数量”的双重提升, 海马区 GABA 浓度进一步增加, 大幅增强了神经元的抑制性张力, 使大脑整体更趋于稳定, 提高了癫痫发作的阈值。

针刺通过调节 GABAA 受体氯离子通道功能, 促进神经元超极化, 可遏制癫痫发作。GABAA 受体是一个配体门控的氯离子(Cl⁻)通道, 当 GABA 与受体结合后, 通道打开, 允许 Cl⁻流入神经元细胞内, 使细胞内的负电荷增加, 导致细胞膜电位偏离兴奋的阈值, 此过程称为超极化。超极化的神经元更不容易被激活, 处于一种“稳定”或“抑制”状态[25]。研究表明[26], 针刺可上调 GABAA 受体的功能状态, 使其对 GABA 的反应更为灵敏和有效, 电针双侧腰 4、腰 6 “夹脊”可以上调慢性压迫性损伤大鼠脊髓中 GABAAR 表达水平, 从而减轻大鼠痛觉过敏[27]; 电针可提高颈部切口术后大鼠的热痛阈并发挥镇痛

作用, 其机制与上 GABAA α 2R 和 GABABR1 的表达有关[28]。

2.3. 海马神经炎症抑制

难治性癫痫的一个重要特征是在癫痫灶(尤其是海马, 它是颞叶癫痫最常见的起源地)存在慢性神经炎症[29], 这种炎症由大脑内部的免疫细胞(主要是小胶质细胞和星形胶质细胞)被持续激活引起的[30]。核因子- κ B (NF- κ B)是一种存在于细胞浆中的蛋白质转录因子, 在癫痫状态下, 由于神经元过度放电、细胞损伤、兴奋性毒性等因素, 它会接收到强烈的激活信号, 启动一系列促炎基因的转录和表达, 产生如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子, 从而引发癫痫灶的持续性炎症[31]。多项研究表明, 针刺能够有效阻断或减弱海马区内 NF- κ B 的激活过程: 倪文杰等人[32]发现大针手法针刺督脉穴位可适度下调 SE 大鼠海马区 NF- κ B 表达, 抑制其介导的炎症反应, 减轻神经元损伤, 从而发挥抗病作用; 周文娟[33]等人选取心俞穴、内关穴、风府穴和水沟穴对脑心综合征大鼠进行治疗, 结果表明针刺可降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平, 下调 MAPK/NF- κ B/AP-1 信号通路表达, 减轻大鼠脑组织细胞凋亡。

生酮饮食在代谢过程中会产生大量的 BHB, 可直接抑制 NLRP3 炎症小体的激活[34], 减少 IL-1 β 等强效促炎因子的成熟和释放[35], 遏制小胶质细胞的过度活化, 降低了癫痫灶中的炎症反应。酮体代谢更为高效, 能够降低线粒体的代谢阻力, 减少线粒体代谢过程中因电子泄露而产生的活性氧(ROS) [35], 抑制 ROS 激活细胞内如 NF- κ B 等多种促炎信号通路的进程, 防止炎症反应的启动[36], 控制癫痫发作。最后, 海马区具有密集的神经元连接和高能量需求, 对能量代谢变化和炎症损伤特别敏感[37], 因此, 生酮饮食与针刺所产生的抗炎和代谢效益在海马区表现得尤为显著, 更好地完成了对癫痫病灶的靶向治疗。

2.4. 微生物与脑肠轴介导的神经保护

微生物-肠-脑轴是连接肠道菌群、肠道生理与大脑功能的重要桥梁。它通过神经通路(如迷走神经)、免疫通路(如细胞因子)和代谢通路(如菌群产生的短链脂肪酸)实现大脑与肠道的双向沟通[38]。癫痫患者, 尤其是难治性癫痫患者, 通常表现出与健康者不同的肠道微生物群组成[39], 肠道微生物群(GM)失调与癫痫发作频率是癫痫发作的两个密切相关的核心特征[40]。生酮饮食是一种极高脂肪、极低碳水化合物化合物的饮食, 这种宏量营养素的巨大改变会显著重塑肠道菌群的构成。一项有关于肠道微生物群介导生酮饮食的抗癫痫作用结果表明, 生酮饮食可以改变肠道微生物群, 促进了选择的微生物相互作用, 降低细菌 γ -谷氨酰化活性, 减少外周 GG 氨基酸, 提高海马 GABA/谷氨酸比率并防止癫痫发作[41]。生酮饮食还可减少沙门菌、埃希菌和弧菌等肠杆菌科的有害细菌, 增加普雷天菌和拟杆菌的数量, 并产生大量短链脂肪酸[42]。短链脂肪酸(SCFAs)是微生物代谢产物, 是目前微生物-肠-脑轴领域的研究热点, 主要包括乙酸、丙酸和丁酸[43]。研究表明乙酸可穿过血脑屏障并调节食物摄入, 影响小胶质细胞以降低血脑屏障通透性[44], 为酮体更高效地进入脑组织创造了有利条件; 丁酸盐对难治性癫痫患者的认知功能具有改善能力, 其机制可能为丁酸盐增强了神经营养因子的水平[45]。

针刺作为一种神经系统介导的、精确的“生物信息调节器”, 对于胃肠道功能与肠道菌群具有调节作用: 如足三里作为调节胃肠功能的第一要穴, 可直接促进肠道蠕动、增加血流[46]、改善肠道免疫细胞(如巨噬细胞)功能[47]; 通过针刺信号刺激大脑中枢(如下丘脑), 再通过自主神经系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴下行调节肠道功能、局部血流和免疫状态, 针刺可实现对菌群的精准调控[48]; 研究表明针刺“百会”、“大椎”穴可有效提升癫痫大鼠肠道中 Rikenellaceae_RC9_gut_group 等有益菌群的数量, 下调促炎菌水平, 减少神经炎症与癫痫发作[49]。

2.5. 神经递质网络重塑

5-羟色胺(5-HT)是一种重要的抑制性神经递质,可作用于突触前膜上的特定受体(如 5-HT_{1B/1D} 受体),抑制电压门控钙通道,减少钙离子内流,降低突触后元的兴奋性[50]。在大脑中,5-HT 能神经纤维广泛投射到海马、皮层、杏仁核等与癫痫发作相关的关键区域,而癫痫患者脑内 5-HT 水平及功能往往偏低[51]。多项研究表明,难治性癫痫患儿在接受生酮饮食治疗后,血清中的 5-HT 水平显著升高[52][53]。通过调节肠道微生物多样性,生酮饮食还可影响色氨酸羟化酶(TPH)表达、提供色氨酸等方式调控血清素合成,间接调节外周与中枢的 5-HT 系[54]。

研究表明针刺可提高人体的 5-HT 水平,降低突触后神经元的兴奋性:李勇等人运用调任通督针法联合疏肝安神汤治疗失眠,观察发现患者的血清 5-HT 水平均显著升高[55];Zhou Xiufang, Yan Li 等人将 80 例抑郁症患者随机分为针灸组和药物组,针灸组使用四满、肾俞、关元、阴陵泉、关元、大椎等穴位,试验结果表明针灸组血清 5-HT 浓度显著升高,且高于药物组($p > 0.05$) [56];Yi Chen 等人发现使用电针联合通便汤可显著提高 CUMS 诱导的抑郁及便秘小鼠的血清 5-HT 水平[57]。针刺与生酮饮食相联合,共同构建了一个高效、稳定的内源性 5-HT 防护网络,通过增强神经元的抑制性张力,有效抑制异常放电的产生和传播,实现了针对难治性癫痫的神经递质网络重塑。

2.6. 促进神经元修复再生

难治性癫痫的核心病理特征包括神经元过度同步放电、后续的神经元损伤甚至死亡以及异常的突触连接[58]。这是一个恶性循环,大量死亡的神经元经过异常重塑与连接后会使得异常电活动变得更加容易传播与巩固,使癫痫难以根治[59],因此促进神经元的修复再生,调节突触的可塑性并最终打破恶性循环是治疗难治性癫痫的关键。脑源性神经营养因子(BDNF)可以有效地促进神经元的生长发育,促使神经元损伤后修复再生,并且在调节突触可塑性中也发挥着关键作用[60]。多项研究表明针刺可通过调节 BDNF/原肌球蛋白受体激酶 B (TrkB)信号通路,显著提高 BDNF 的表达水平,促进神经再生和修复:针对创伤性脑损伤(TBI)模型的治疗中发现,针刺大鼠百会、人中、合谷、足三里可以持续激活大脑中 BDNF/TrkB 通路来增强神经损伤的恢复[61];在慢性缩窄损伤(CCI)大鼠模型中,电针(EA)的治疗抑制了脊髓中小胶质细胞的活化及 BDNF 和 TrkB 在 mRNA 和蛋白质水平表达[62]。

mTOR 信号通路是调控细胞生长、增殖和自噬的核心通路,其在难治性癫痫中常过度激活,导致异常神经环路形成和突触可塑性失常[63]。酮代谢与 mTOR 抑制被认为在机制上存在联系,其中生酮已证明可以抑制 mTOR [64],BHB 在增强神经元呼吸的同时,还能减少脑生物能中的 PI3K/AKT/mTOR 信号传导,缓解生物能应激并限制细胞衰老[65]。研究表明,电针可通过调节 AKT/mTOR 信号通路来治疗癫痫,促进癫痫发作期间海马神经元的自噬[66];张游等[67]的研究发现针刺可抑制 mTOR 磷酸化并促进 Beclin-1、LC3B 的表达,从而诱导自噬;杨晶等[68]发现,针刺可通过抑制 AMPK-mTOR-ULK1/2 信号通路,对过度自噬产生抑制作用。抑制 mTOR 和激活自噬有助于清除因癫痫反复发作而累积的异常蛋白质和受损的细胞器,为神经元的结构和功能恢复正常创造条件,间接为神经再生“腾出空间”。

3. 不良反应与局限性

生酮饮食的过程中可能出现一系列的并发症:如高氨血症,血脂异常,低血糖,代谢性酸中毒,血小板增多等,这些并发症在生酮饮食难治性癫痫的治疗过程中具有较高的发生率,目前临床上尚无较为有效的方法来规避,需密切观察,以进一步优化临床管理策略[7]。针刺虽然相对安全,但仍存在晕针、感染、局部血肿及罕见的内脏或神经损伤风险(与操作者水平密切相关),同时两者之间是否存在未知的相互作用(如在电解质紊乱的情况下进行针刺是否会增加风险)尚不明确。

目前关于两者联合治疗的高质量、大样本随机对照试验非常匮乏, 并且在现有报告中很难区分疗效究竟归功于生酮饮食、针刺, 还是强烈的安慰剂效应, 或是抗癫痫药物本身的波动。对于二者联合作用机制的研究同样匮乏, 它们的“协同作用”目前大多是基于理论的推测, 缺乏坚实的生物学基础。两种疗法结合的实施过程也较为复杂, 如何时开始针刺, 选穴原则是否与生酮代谢状态相关联以及治疗频率等, 难以形成可大规模推广和复制的标准化流程。因此该疗法目前应被视为一种尚在探索中的、辅助性或补充性的治疗策略, 而非一线或标准治疗方案。

4. 未来展望

未来研究应深化其基础机制研究: 可利用动物模型, 系统研究针刺干预与生酮饮食启动的不同时序组合对癫痫发作阈值、神经炎症、脑肠轴及神经可塑性的影响, 寻找最佳协同时间窗; 并结合代谢组学、微生物组学、蛋白质组学与转录组学技术, 全景式描绘联合治疗下脑内、肠道及外周的系统性变化网络, 识别关键调控节点和生物标志物; 以及利用光遗传、化学遗传及在体成像等技术, 在特定神经环路(如海马-皮层环路)和细胞类型(如小胶质细胞、特定中间神经元)水平, 解析联合治疗抑制异常放电的具体神经机制。

还应通过德尔菲法专家共识或剂量探索性临床研究, 初步确定联合治疗的核心参数, 如生酮饮食的适宜比例(经典 KD vs. 改良阿特金斯饮食)、针刺基础穴位组方、治疗频率与最小有效疗程。开发个性化决策支持工具: 探索将患者癫痫类型、基因背景、肠道菌群基线特征、中医辨证分型等信息整合, 利用人工智能或机器学习模型, 初步预测患者对联合治疗的应答可能性, 从而为精准启治提供参考。

5. 结论

针刺与生酮饮食联合治疗难治性癫痫, 通过代谢重构、增强 GABA 能抑制、减轻神经炎症、调节脑肠轴及促进神经修复等多重机制, 展现出潜在的协同增效作用。这为传统治疗效果不佳的患者提供了一个有前景的辅助治疗策略。然而, 该联合疗法目前仍面临临床证据不足、机制尚未完全阐明、治疗方案缺乏标准化等挑战。因此, 它应被视为一种探索中的辅助疗法, 而非一线选择。未来需要更多高质量的临床与基础研究, 以验证其疗效, 明确作用机制, 并建立标准化治疗方案, 推动其向精准化、个体化应用发展。

基金项目

课题名称: 生酮饮食介导肠道菌群对戊四氮致痫小鼠海马神经可塑性的研究; 课题编号: 20220202080951。

参考文献

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南·癫痫病分册(2015 修订版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [2] Koh, H.K., Kobau, R., Whittemore, V.H., Mann, M.Y., Johnson, J.G., Hutter, J.D., *et al.* (2014) Toward an Integrated Public Health Approach for Epilepsy in the 21st Century. *Preventing Chronic Disease*, **11**, E146. <https://doi.org/10.5888/pcd11.140270>
- [3] Kwan, P. and Brodie, M.J. (2000) Early Identification of Refractory Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, **342**, 314-319. <https://doi.org/10.1056/nejm200002033420503>
- [4] Chen, Z., Brodie, M.J., Liew, D. and Kwan, P. (2018) Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated with Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, **75**, 279-286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- [5] Manral, M., Dwivedi, R., Gulati, S., Kaur, K., Nehra, A., Pandey, R.M., *et al.* (2023) Safety, Efficacy, and Tolerability of Modified Atkins Diet in Persons with Drug-Resistant Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. *Neurology*, **100**,

- e1376-85. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000206776>
- [6] 柳成刚, 姜元辉, 石栏. 针刺百会、腰奇穴对癫痫大鼠血清 IL-1 β 、IL-6 表达及海马神经元凋亡因子的影响[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(6): 78-81.
 - [7] 刘倩, 黄银兰, 薛小卫, 等. 针刺百会穴对癫痫大鼠行为学、体质量及 IL-6 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(2): 299-302.
 - [8] 徐琳, 薛雁, 张宏, 等. 阴阳互刺法联合中药治疗难治性癫痫气滞血瘀证的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(5): 491-496.
 - [9] 任艺舒, 陈卫碧. 生酮饮食添加治疗难治性癫痫持续状态的安全性分析: 一项小样本的前瞻性研究及系统评价[J]. 癫痫杂志, 2025, 11(4): 301-309.
 - [10] Thompson, L., Fecske, E., Salim, M. and Hall, A. (2017) Use of the Ketogenic Diet in the Neonatal Intensive Care Unit—Safety and Tolerability. *Epilepsia*, **58**, 36-39. <https://doi.org/10.1111/epi.13650>
 - [11] Kim, J.A., Yoon, J., Lee, E.J., Lee, J.S., Kim, J.T., Kim, H.D., *et al.* (2015) Efficacy of the Classic Ketogenic and the Modified Atkins Diets in Refractory Childhood Epilepsy. *Epilepsia*, **57**, 51-58. <https://doi.org/10.1111/epi.13256>
 - [12] IJff, D.M., Postulart, D., Lambrechts, D.A.J.E., Majoie, M.H.J.M., de Kinderen, R.J.A., Hendriksen, J.G.M., *et al.* (2016) Cognitive and Behavioral Impact of the Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy: A Randomized Controlled Trial. *Epilepsy & Behavior*, **60**, 153-157. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.04.033>
 - [13] McDonald, T.J.W., Henry-Barron, B.J., Felton, E.A., Gutierrez, E.G., Barnett, J., Fisher, R., *et al.* (2018) Improving Compliance in Adults with Epilepsy on a Modified Atkins Diet: A Randomized Trial. *Seizure*, **60**, 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.06.019>
 - [14] Gough, S.M., Casella, A., Ortega, K.J. and Hackam, A.S. (2021) Neuroprotection by the Ketogenic Diet: Evidence and Controversies. *Frontiers in Nutrition*, **8**, Article ID: 782657. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.782657>
 - [15] Gano, L.B., Patel, M. and Rho, J.M. (2014) Ketogenic Diets, Mitochondria, and Neurological Diseases. *Journal of Lipid Research*, **55**, 2211-2228. <https://doi.org/10.1194/jlr.r048975>
 - [16] Jarrett, S.G., Milder, J.B., Liang, L. and Patel, M. (2008) The Ketogenic Diet Increases Mitochondrial Glutathione Levels. *Journal of Neurochemistry*, **106**, 1044-1051. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05460.x>
 - [17] Lou, H., Yao, J., Zhang, Y., Wu, X., Sun, L., Wang, Y., *et al.* (2024) Potential Effect of Acupuncture on Mitochondrial Biogenesis, Energy Metabolism and Oxidation Stress in MCAO Rat via PGC-1 α /NRF1/TFAM Pathway. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **33**, Article ID: 107636. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107636>
 - [18] Guo, K. and Lu, Y. (2024) Acupuncture Modulates the AMPK/PGC-1 Signaling Pathway to Facilitate Mitochondrial Biogenesis and Neural Recovery in Ischemic Stroke Rats. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **17**, Article ID: 1388759. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1388759>
 - [19] Qiao, Y., Li, L., Hu, S., Yang, Y., Ma, Z., Huang, L., *et al.* (2024) Author Correction: Ketogenic Diet-Produced β -Hydroxybutyric Acid Accumulates Brain GABA and Increases GABA/Glutamate Ratio to Inhibit Epilepsy. *Cell Discovery*, **10**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00669-w>
 - [20] Suzuki, Y., Takahashi, H., Fukuda, M., Hino, H., Kobayashi, K., Tanaka, J., *et al.* (2009) β -Hydroxybutyrate Alters GABA-Transaminase Activity in Cultured Astrocytes. *Brain Research*, **1268**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.074>
 - [21] Juge, N., Gray, J.A., Omote, H., Miyaji, T., Inoue, T., Hara, C., *et al.* (2010) Metabolic Control of Vesicular Glutamate Transport and Release. *Neuron*, **68**, 99-112. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.09.002>
 - [22] 高东升, 杨晓燕, 马临庆, 等. 电针百会和大椎穴对癫痫大鼠海马 CA3 和 DG 区 ephrinA5 表达的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(1): 50-54.
 - [23] 高东升, 杨晓燕, 马临庆, 等. 电针对癫痫模型大鼠自发性反复发作及海马 CA3 和 DG 区谷氨酸脱羧酶 67 表达的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(5): 1-6.
 - [24] Wen, T., Zhang, X., Liang, S., Li, Z., Xing, X., Liu, W., *et al.* (2018) Electroacupuncture Ameliorates Cognitive Impairment and Spontaneous Low-Frequency Brain Activity in Rats with Ischemic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 2596-2605. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.021>
 - [25] Fritschy, J.M. and Panzanelli, P. (2014) GABA_A Receptors and Plasticity of Inhibitory Neurotransmission in the Central Nervous System. *European Journal of Neuroscience*, **39**, 1845-1865. <https://doi.org/10.1111/ejn.12534>
 - [26] Li, S., Jiang, X., Wu, Q., Jin, Y., He, R., Hu, J., *et al.* (2022) Electroacupuncture Suppresses CCI-Induced Neuropathic Pain through GABA_A Receptors. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2022**, Article ID: 4505934. <https://doi.org/10.1155/2022/4505934>

- [27] Jiang, S.W., Lin, Y.W. and Hsieh, C.L. (2018) Electroacupuncture at Hua Tuo Jia Ji Acupoints Reduced Neuropathic Pain and Increased GABA_A Receptors in Rat Spinal Cord. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018, Article ID: 8041820. <https://doi.org/10.1155/2018/8041820>
- [28] Qiao, L.N., Yang, Y.S., Liu, J.L., Zhu, J., Tan, L.H., Shi, Y.N., et al. (2019) Contribution of GABAergic Modulation in DRGs to Electroacupuncture Analgesia in Incisional Neck Pain Rats. *Journal of Pain Research*, 12, 405-416. <https://doi.org/10.2147/jpr.s180165>
- [29] 唐攀, 高云春, 杨晶晶. 额叶癫痫症状学研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2025, 28(5): 657-660.
- [30] Vezzani, A., French, J., Bartfai, T. and Baram, T.Z. (2010) The Role of Inflammation in Epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7, 31-40. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2010.178>
- [31] Kaltschmidt, B. and Kaltschmidt, C. (2009) NF-kappaB in the Nervous System. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1, a001271. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001271>
- [32] 倪文杰, 赵立新, 段淑琴, 等. 大针手法针刺督脉对癫痫大鼠海马神经细胞核转录因子- κ B 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 471-474.
- [33] 周文娟, 汤小康, 曹越, 等. 针刺对脑心综合征大鼠脑组织细胞凋亡、炎症因子及丝裂原活化蛋白激酶/核因子- κ B/激活蛋白-1 信号通路的影响[J]. 环球中医药, 2024, 17(9): 1719-1723.
- [34] Youm, Y., Nguyen, K.Y., Grant, R.W., Goldberg, E.L., Bodogai, M., Kim, D., et al. (2015) The Ketone Metabolite β -Hydroxybutyrate Blocks NLRP3 Inflammasome-Mediated Inflammatory Disease. *Nature Medicine*, 21, 263-269. <https://doi.org/10.1038/nm.3804>
- [35] Ji, L.W., Deng, Y. and Li, T. (2021) Effect of Ketone Body β -Hydroxybutyrate to Attenuate Inflammation-Induced Mitochondrial Oxidative Stress in Vascular Endothelial Cells. *Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, 52, 954-959.
- [36] Ren, M., Zhou, C., Li, X., Zhang, Y., Li, M., Song, H., et al. (2024) Mn-Based Artificial Mitochondrial Complex “VI” Acts as an Electron and Free Radical Conversion Factory to Suppress Macrophage Inflammatory Response. *Advanced Healthcare Materials*, 13, e2304125. <https://doi.org/10.1002/adhm.202304125>
- [37] Suzuki, A., Stern, S.A., Bozdagi, O., Huntley, G.W., Walker, R.H., Magistretti, P.J., et al. (2011) Astrocyte-Neuron Lactate Transport Is Required for Long-Term Memory Formation. *Cell*, 144, 810-823. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.018>
- [38] Martin, C.R., Osadchiy, V., Kalani, A. and Mayer, E.A. (2018) The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 6, 133-148. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.003>
- [39] Peng, A.J., Qiu, X.M., Lai, W.L., Li, W., Zhang, L., Zhu, X., et al. (2018) Altered Composition of the Gut Microbiome in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *Epilepsy Research*, 147, 102-107. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2018.09.013>
- [40] Citraro, R., Lembo, F., De Caro, C., Tallarico, M., Coretti, L., Iannone, L.F., et al. (2021) First Evidence of Altered Microbiota and Intestinal Damage and Their Link to Absence Epilepsy in a Genetic Animal Model, the WAG/Rij Rat. *Epilepsia*, 62, 529-541. <https://doi.org/10.1111/epi.16813>
- [41] Olson, C.A., Vuong, H.E., Yano, J.M., Liang, Q.Y., Nusbaum, D.J. and Hsiao, E.Y. (2018) The Gut Microbiota Mediates the Anti-Seizure Effects of the Ketogenic Diet. *Cell*, 173, 1728-1741.e13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.04.027>
- [42] Melø, T.M., Nehlig, A. and Sonnewald, U. (2006) Neuronal-Glial Interactions in Rats Fed a Ketogenic Diet. *Neurochemistry International*, 48, 498-507. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.12.037>
- [43] den Besten, G., van Eunen, K., Groen, A.K., Venema, K., Reijngoud, D. and Bakker, B.M. (2013) The Role of Short-Chain Fatty Acids in the Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Host Energy Metabolism. *Journal of Lipid Research*, 54, 2325-2340. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
- [44] Frost, G., Sleeth, M.L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., et al. (2014) The Short-Chain Fatty Acid Acetate Reduces Appetite via a Central Homeostatic Mechanism. *Nature Communications*, 5, Article No. 3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
- [45] Dalile, B., Van Oudenhove, L., Vervliet, B. and Verbeke, K. (2019) The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota-Gut-Brain Communication. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16, 461-478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
- [46] 英振昊, 王晓燕, 卢岩, 等. 电针足三里穴对 FGID 模型大鼠多脏器微循环的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2015, 39(3): 271-274.
- [47] 曾荣华, 吴慧婷, 周露, 等. 针刺脾气虚证模型大鼠“足三里”穴后肠系膜淋巴结免疫功能的变化[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(36): 5846-5851.
- [48] 吴小丽, 黄光瑞, 李晓璐, 等. 针灸调节肠道菌群研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2021, 35(2): 103-108.

- [49] 文立杨, 程为平. 基于“肠-脑”相通理论的针刺对癫痫模型大鼠肠道菌群及血清炎症因子的影响[J]. 针灸临床杂志, 2024, 40(8): 72-78.
- [50] Sari, Y. (2004) Serotonin Receptors: From Protein to Physiological Function and Behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **28**, 565-582. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.08.008>
- [51] Deidda, G., Crunelli, V. and Di Giovanni, G. (2021) 5-HT/GABA Interaction in Epilepsy. *Progress in Brain Research*, **259**, 265-286.
- [52] 刘月梅, 李敏, 李晓辉, 梅道启. 生酮饮食疗法对难治性癫痫患者发作频率、血清单胺类神经递质水平的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(3): 282-286.
- [53] 王萌萌, 陶英贤. 生酮饮食方案结合注射用鼠神经生长因子对癫痫患儿单胺类神经递质水平的影响[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(5): 807-810.
- [54] Li, G., Dong, S., Liu, C., Yang, J., Rensen, P.C.N. and Wang, Y. (2024) Serotonin Signaling to Regulate Energy Metabolism: A Gut Microbiota Perspective. *Life Metabolism*, **4**, loae039. <https://doi.org/10.1093/lifemeta/loae039>
- [55] 李勇, 李恒飞. 调任通督针法联合疏肝安神汤治疗失眠的疗效及对 5-羟色胺和多巴胺水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(32): 3561-3563+3594.
- [56] Zhou, X.F., Li, Y., Zhou, Z. and Pan, S. (2015) Clinical Observation of Acupuncture in Patients with Depression and Its Impact on Serum 5-HT. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, **35**, 123-126.
- [57] Chen, Y., Shen, P., Li, Q., Ong, S.S., Qian, Y., Lu, H., et al. (2025) Electroacupuncture and Tongbian Decoction Ameliorate CUMS-Induced Depression and Constipation in Mice via TPH2/5-HT Pathway of the Gut-Brain Axis. *Brain Research Bulletin*, **221**, Article ID: 111207. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2025.111207>
- [58] Sutula, T.P., Hagen, J. and Pitkänen, A. (2003) Do Epileptic Seizures Damage the Brain? *Current Opinion in Neurology*, **16**, 189-195. <https://doi.org/10.1097/00019052-200304000-00012>
- [59] Kramer, M.A. and Cash, S.S. (2012) Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *The Neuroscientist*, **18**, 360-372. <https://doi.org/10.1177/1073858411422754>
- [60] Numakawa, T., Odaka, H. and Adachi, N. (2018) Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 3650. <https://doi.org/10.3390/ijms19113650>
- [61] Li, X., Chen, C., Yang, X., Wang, J., Zhao, M., Sun, H., et al. (2017) Acupuncture Improved Neurological Recovery after Traumatic Brain Injury by Activating BDNF/TrkB Pathway. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, Article ID: 8460145. <https://doi.org/10.1155/2017/8460145>
- [62] Tu, W., Li, S., Jiang, X., Qian, X., Yang, G., Gu, P., et al. (2018) Effect of Electro-Acupuncture on the BDNF-TrkB Pathway in the Spinal Cord of CCI Rats. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, Article No. 3307. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3563>
- [63] Cao, H., Wei, P., Huang, Y., Wang, N., Guo, L., Fan, X., et al. (2023) The Alteration of Cortical Microstructure Similarity in Drug-Resistant Epilepsy Correlated with mTOR Pathway Genes. *eBioMedicine*, **97**, Article ID: 104847. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104847>
- [64] Matawali, A., Yeap, J.W., Sulaiman, S.F. and Tan, M.L. (2025) The Effects of Ketone Bodies and Ketogenesis on the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway: A Systematic Review. *Nutrition Research*, **139**, 16-49. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2025.04.010>
- [65] Koppel, S.J., Wilkins, H.M., Weidling, I.W., Wang, X., Menta, B.W. and Swerdlow, R.H. (2023) β -Hydroxybutyrate Preferentially Enhances Neuron over Astrocyte Respiration While Signaling Cellular Quiescence. *Mitochondrion*, **68**, 125-137. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.12.004>
- [66] Gao, D., Ma, L., Xie, Y., Xiao, B., Xue, S., Xiao, W., et al. (2022) Electroacupuncture Promotes Autophagy by Regulating the AKT/mTOR Signaling Pathway in Temporal Lobe Epilepsy. *Neurochemical Research*, **47**, 2396-2404. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03634-9>
- [67] 张游, 靳子言, 尹亚龙, 等. 电针足三里、内关穴抑制 mTOR 信号通路缓解大鼠脑缺血损伤作用的研究[J]. 天津医药, 2022, 50(11): 1146-1152.
- [68] 杨晶, 杨畅, 王翠, 等. 针刺通过调节自噬反应对脑卒中大鼠的神经元损伤的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(2): 188-191.