

• 综述 •

生酮饮食在难治性癫痫治疗的应用及研究进展

廖远航 宋璐 刘爱华

1911年,Guelpa等^[1]首次报道饥饿疗法能够使癫痫发作频率减少,随后 Wilder^[2]也提出高脂肪低碳水化合物的饮食可以使机体产生酮症模拟饥饿状态,从而对癫痫发作有抑制作用。19世纪20年代以来,生酮饮食被广泛用于儿童难治性癫痫的治疗,后来由于新型抗癫痫药物的出现,生酮饮食的使用率逐渐下降。在过去的15年中,这种方法的使用又出现了新的高峰,因为20%~30%的癫痫对抗癫痫药物治疗不敏感^[3,4]。目前认为生酮饮食是治疗儿童及成人难治性癫痫的有效方案^[5,6]。随着对生酮饮食作用机制的了解,很多研究发现生酮饮食对于认知功能和神经系统肿瘤也有特殊的作用。

一、生酮饮食及其衍生的饮食疗法

1. 经典生酮饮食:经典的生酮饮食是一种由高脂肪、适量蛋白质和低碳水化合物组成的饮食方法,通常脂肪与蛋白质及碳水化合物(以克为单位)的比例为4:1。饮食中80%~90%的热量由黄油、植物油等富含脂肪的食物提供,其他的热量由人体必需的蛋白质及碳水化合物含量低的蔬菜及水果等提供。在接受生酮饮食治疗的过程中,富含碳水化合物的食物是严格限制摄入的,如糖类、面包、谷类及牛奶,这种严格的限制也是很多患者难以坚持生酮饮食的主要原因。

2. 由生酮饮食衍生的饮食疗法:为了让生酮饮食变得可口,增加患者的依从性,有人使用中链甘油三酯(medium chain triglyceride, MCT)饮食代替经典的生酮饮食。在MCT饮食疗法中,每卡路里的能量能产生更多的酮体,从而在总热量限定的情况下,患者可以摄入较多的蛋白质及碳水化合物^[7]。最初MCT饮食中60%的热量来自于MCT油脂,为了减轻胃肠道不良反应,出现了改良的MCT饮食——30%的热量来自于MCT油脂,30%来自于长链脂肪酸^[8]。限制更加宽松的生酮饮食衍生疗法包括改良的阿特金斯饮食(modified Atkins diet, MAD)及低血糖指数饮食(low glycemic index treatment, LGIT)。MAD基于1:1的比例,并且除去每天只能进食10~30g碳水化合物,对于水,热量或蛋白质的摄入没有限制。它使使用者能够更灵活的搭配饮食并且不需要住院进行饮食调节^[9]。LGIT饮食60%热量来自于脂肪,但所包括的碳水化合物比经典生酮饮食高很多(40~60g/d),然而只有血糖指数<50的碳水化合物才可以使用。这些饮食疗法对于难治性癫痫都有显著的治疗作用。

二、生酮饮食的作用机制

虽然生酮饮食已经使用接近一个世纪,其作用机制仍不明了。目前大多数理论认为生酮饮食是通过调节机体细胞代谢状态起作用的。接受生酮饮食治疗后,机体内环境会发生一系列变化,出现酮血症,葡萄糖缺乏及游离脂肪酸增加,这些变化均

会使大脑内分泌及多种基因通路受到影响。

慢性酮血症将改变三羧酸循环,增强GABA能神经元对神经网络的抑制性作用,限制活性氧自由基(ROS)的产生并能使脑组织能量增加^[10]。血液中多不饱和脂肪酸水平升高,使大量有关能量代谢的基因表达选择性上调,诱导神经元线粒体内解耦联蛋白(neuronal uncoupling proteins, UCPs)的表达,使线粒体生物合成增加^[11-12]。这些效应进一步限制ROS的产生并同时增加氧化能量储存^[13-14]。随着葡萄糖摄入的限制及氧化磷酸化的增强,下降的糖酵解通量将激活代谢性KATP通道,使神经元或神经胶质细胞超极化,从而调整癫痫发作的起始阈^[15-16]。总的来说,生酮饮食可通过多非方面调节起作用,这些协同改变将稳定突触功能并增加整个大脑对癫痫的抵抗能力,防止神经元功能紊乱、癫痫发作甚至神经元功能的退化。

三、生酮饮食在难治性癫痫领域的应用

1. 生酮饮食在儿童中的使用:早在1925年, Peterman^[17]就发现,95%的儿童用生酮饮食后癫痫发作显著减少。2008年,一项随机对照试验认为生酮饮食对儿童药物难治性癫痫有效。在这项试验中,28例接受生酮饮食的患者癫痫发作频率减少>50%,有5例(7%)儿童癫痫发作频率减少>90%^[18]。最近Caraballo等进行了一项回顾性、多中心合作研究,他们对216例接受生酮饮食治疗难治性癫痫的儿科患者进行随访分析。在研究结束时,140例(65%)患者仍在坚持进行生酮饮食治疗。29例(20.5%)患者癫痫发作未再出现,50例(36%)患者癫痫发作频率减少75%~99%。他们还发现生酮饮食对不稳定肌阵挛癫痫、Lennox-Gastaut综合征及West综合征的疗效最好,在Dravet综合征及由于皮层发育异位引起的局灶性症状性癫痫及结节性硬化患者中也有较好的作用。20例癫痫未再发作的患者选择停止生酮饮食治疗,但是有5例在停止后癫痫复发。他们认为生酮饮食是治疗儿童难治性癫痫的有效方法,在停止该种治疗后,一些患者会复发^[19]。

在最近有关生酮饮食临床应用的国际会议中,81%的参会人员认为生酮饮食可应用于服用2种抗癫痫药物无效的儿童难治性癫痫患者^[20]。

2. 生酮饮食在青少年及成人中的使用:虽然生酮饮食大多用于年龄在12岁以下的儿童,根据现有的研究报道,对于青少年及成人的难治性癫痫来说,该种饮食疗法也是有效的。

Kossoff等^[21-22]对现有的将生酮饮食应用于青少年及成人的研究进行综合统计后发现,43%的青少年及成人使用生酮饮食疗法后癫痫发作频率减少≥50%;在这43%中,12%的患者癫痫未再发作。一项包含7例青少年1例成人的使用LGIT疗法的研究发现:3例(43%)青少年以及1例成人癫痫发作频率减少≥50%(随访1~12个月)^[23]。但是在这项研究中,患者的依从性较差,其中4例(57%)青少年接受饮食治疗不足2个月。关于青少年及成人与儿童相比,生酮饮食的保留率在各个报道中是不一致的。尽管样本数较少,但根据目前的数据来看MAD的保留率较生酮饮食高,因此对于年龄较大的人推荐更加灵活

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.12.132

基金项目:

作者单位:542400 广西壮族自治区平乐县医院内科(廖远航);首都医科大学宣武医院神经内科(宋璐、刘爱华)

通讯作者:刘爱华,Email:aihualiu@yaho.com.cn

的饮食疗法。

生酮饮食在青少年及成年人中不良反应通常是一过性的,并且停止治疗的最常见原因是缺乏疗效,但是与其他治疗方法相比,保留率仍然较低^[24]。也有研究指出饮食疗法会影响青少年的社会交际^[25]。生酮饮食不但对患者的行为、发育及反应灵敏性有改善,在治疗期间出现的体重下降将有益于肥胖的患者^[26]。

3. 生酮饮食与难治性癫痫持续状态:难治性癫痫持续状态(refractory status epilepticus, RSE)是癫痫中最凶险的一类。尽管使用多种抗癫痫药物及镇静药物,很多患者的癫痫发作仍然持续数周或数月。癫痫持续状态中有20%为延长的RSE,占SE死亡患者的3%~7%^[27]。目前生酮饮食主要被应用于儿童难治性癫痫的治疗,很少用作癫痫持续状态的急性期治疗方案。

近几年来不断出现使用生酮饮食治疗成人癫痫持续状态的报道。其中1例为成人难治性癫痫持续状态,2例为延长的非惊厥性癫痫持续状态,所有患者在接受生酮饮食治疗后癫痫均未再出现发作^[28-29]。Nam等^[30]回顾性分析了2006年至2010年中接受了生酮饮食治疗的5例RSE患者,4例为成人,1例为儿童。他们的SE均被认为与病毒性脑炎相关,在这5例患者接受标准治疗方法失败后接受了生酮饮食治疗。在接受生酮饮食治疗后的平均第8天(1~19 d),总的癫痫发作频率下降50%;1个月时,2例患者癫痫停止发作,1例发作减少>90%,其他2例患者癫痫发作频率均减少>75%且未再出现全面发作。虽然上述报道的病例数较少,但提供了生酮饮食治疗RSE的有力证据,尤其在Nam等的研究中,不仅癫痫发作频率减少75%~100%,患者使用的抗癫痫药物也逐渐减少,并且成功的停止了长期依赖的机械通气,使患者能够正常生活。

四、生酮饮食的不良反应

我们现在进行的生酮饮食疗法严格限制热量及蛋白质摄入,而且主要用于生长发育期的儿童,治疗的时间经常超过2~3年,这些均会对患者造成一定的影响,因此在治疗过程中定期进行血生化等各方面的检查是十分必要的。患者应在接受生酮饮食的第1个月以及之后每3个月至医院进行随访。对于年龄<1岁及进食困难的患者应进行更为频繁的检查^[31]。

在进行生酮饮食的过程中,机体会产生代偿性酸中毒并使激素通路、基因调控及神经递质的产生发生改变^[32]。长期的不良反应通常指开始生酮饮食的3个月产生的不良反应包括:高脂血症,胃肠道反应,肾脏钙化,发育异常,骨骼发育异常,维生素缺乏等^[33]。高脂血症是很常见的不良反应,在接受生酮饮食治疗的儿童中发病率高达60%。它可以在治疗的任何时间段发病,即使刚刚开始接受生酮饮食治疗时也可以出现。缺乏维生素、无机物及电解质时,必须根据患者的具体情况正确进行补充^[34]。

五、结论

生酮饮食能够对人体代谢的多个方面产生影响,使身体的每个细胞主要依赖于β氧化供能,同时激活多个内分泌及基因表达通路,其减少癫痫发作、抑制肿瘤生长、提供神经保护以及改善社会行为及认知等作用均与改变的细胞代谢有关。随着对生酮饮食作用机制的进一步了解,这种调节全身能量代谢的疗法将在临床被应用到更多疾病中。

参 考 文 献

[1] Guelpa G, Marie A. La lutte contre l'épilepsie par la désintoxication et par la reéducation alimentaire [The fight against epilepsy by detoxification and by food reduction]. Rev Ther Med Chir (Paris), 1911, 78: 8-13.

[2] Wilder RM. The effect on ketonemia on the course of epilepsy. Mayo Clin Bull, 1921, 2:307-308.

[3] Wheless JW. History of the ketogenic diet. Epilepsia, 2008, 49:3-5.

[4] Lord K, Magrath G. Use of the ketogenic diet and dietary practices in the UK. J Hum Nutr Diet, 2010, 23:126-132.

[5] Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. Epilepsia, 2008, 49:316-319.

[6] Kossoff E, Zupec-Kania B, Amark P, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet; recommendation of the International ketogenic diet study group. Epilepsia, 2009, 50:304-317.

[7] Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. Neurology, 1971, 21:1097-1103.

[8] Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, et al. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. Dev Med Child Neurol, 1989, 31:145-151.

[9] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet; recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. Epilepsia, 2009, 50:304-317.

[10] Yudkoff M, Daikhin Y, Nissim I, et al. Response of brain amino acid metabolism to ketosis. Neurochem Int, 2005, 47:119-128.

[11] Garlid KD, Jaburek M, Jezek P. Mechanism of uncoupling protein action. Biochem Soc Trans, 2001, 29:803-806.

[12] Diano S, Matthews RT, Patrylo P, et al. Uncoupling protein 2 prevents neuronal death including that occurring during seizures: a mechanism for preconditioning. Endocrinology, 2003, 144:5014-5021.

[13] Andrews ZB, Diano S, Horvath TL. Mitochondrial uncoupling proteins in the CNS: in support of function and survival. Nat Rev Neurosci, 2005, 6:829-840.

[14] Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, et al. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. Ann Neurol, 2006, 60:223-235.

[15] Vamecq J, Vallee L, Lesage F, et al. Antiepileptic popular ketogenic diet: emerging twists in an ancient story. Prog Neurobiol, 2005, 75: 1-28.

[16] Seino S, Miki T. Physiological and pathophysiological roles of atp-sensitive k⁺ channels. Prog Biophys Mol Biol, 2003, 81:133-176.

[17] Peterman MG. The ketogenic diet in epilepsy. J Am Med Assoc, 1925, 84:1979-1983.

[18] Neal EG, Chaffe H, Edwards N, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy; a randomised controlled trial. Lancet Neurol, 2008, 7:500-506.

[19] Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. Seizure, 2011, 20:640-645.

[20] Neal EG, Chaffe H, Edwards N, et al. Arandomized trial of classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets in the treatment of childhood epilepsy. Epilepsia, 2009, 50:1109-1117.

[21] Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. Epilepsia, 2008, 9:316-319.

[22] Kossoff EH, Borsagea JL, Comi AM. A pilot study of the modified Atkins diet for Sturge-Weber syndrome. Epilepsy Res, 2010, 92: 240-243.

[23] Coppola G, D'Aniello A, Messana T. Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience. Seizure, 2011, 20:526-528.

[24] Payne NE, Cross JH, Sander JW. The ketogenic and related diets in adolescents and adults--A review. Epilepsia, 2011, 52:1941-1948.

- [25] Lightstone L, Shinnar S, Callahan CM, et al. Reasons for failure of the ketogenic diet. *J Neurosci Nurs*, 2001, 33:292-295.
- [26] Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, et al. The ketogenic diet; adolescents can do it, too. *Epilepsia*, 2003, 44:847-851. 3:292-295.
- [27] Wheless JW. Treatment of refractory convulsive status epilepticus in children; other therapies. *Semin Pediatr Neurol*, 2010, 17:190-194.
- [28] Bodenant M, Moreau C, Sejourne C. Interest of the ketogenic diet in a refractory status epilepticus in adults. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164:194-199.
- [29] Wusthoff CJ, Kranick SM, Morley JF. The ketogenic diet in treatment of two adults with prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*, 2010, 51:1083-1085.
- [30] Nam SH, Lee BL, Lee CG. The role of ketogenic diet in the treatment of refractory status epilepticus. *Epilepsia*, 2011, 52:e181-184.
- [31] Zupac-Kania B, Zupanc ML. Long-term management of the ketogenic diet; Seizure monitoring, nutrition, and supplementation. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 8:23-26.
- [32] Yudkoff M, Daikhin Y, Horyn O, et al. Ketosis and brain handling of glutamate, glutamine, and GABA. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 8:73-75.
- [33] Bergqvist AG. Long-term monitoring of the ketogenic diet; Do's and Dont's. *Epilepsy Res*, 2012, 100:261-266.
- [34] Scheck AC, Abdelwahab MG, Stafford P. The ketogenic diet for the treatment of glioma; Insights from genetic profiling. *Epilepsy Res*, 2012, 100:327-337.

(收稿日期:2013-04-07)

(本文编辑:戚红丹)

廖远航,宋璐,刘爱华.生酮饮食在难治性癫痫治疗的应用及研究进展[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(12):5555-5557.

