

生酮饮食在癫痫治疗中的临床应用进展

周超然¹, 欧阳颖²

1. 西南医科大学, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院 四川省人民医院, 四川 成都 610000

关键词: 生酮饮食; 难治性癫痫; 癫痫综合征; 葡萄糖代谢; 神经元兴奋性; 雷帕霉素靶蛋白信号通路

中图分类号: R 459.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0560-03

生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种脂肪高比例,碳水化合物低比例,蛋白质和其他营养素合适的配方饮食,其中脂肪与蛋白质+碳水化合物的重量比为4:1, KD将身体能量的来源由脂肪替换葡萄糖,通过产生酮体模拟机体对饥饿的反应来治疗疾病,经典的生酮饮食是长链的甘油三酯,但因其口感较差,患者依从性差,因此,口感较好的KD方案及中链甘油三酯饮食(MCT)已应用于临床,使患者更加容易接受。在使用KD时会出现一些常见的副作用,包括儿童禁食阶段可能出现体重不增、便秘和低血糖、对儿童生长的影响等,正是因为这样,在使用KD治疗之前需要对患儿进行全面的评估^[1]。

KD早在1921年首次用于治疗难治性癫痫患者,随后发展成为治疗小儿难治性癫痫的方法之一,迄今已有40多个国家开展了KD治疗^[2]。虽然新型的抗癫痫药不断问世,癫痫手术治疗、迷走神经刺激术的应用日渐广泛,但仍有部分难治性癫痫患儿由于各种原因,发作仍不能得到有效控制。KD治疗因其费用低、副反应小、疗效肯定等优点日渐广泛的应用于难治性癫痫的治疗,近年来我国已逐渐开展以KD疗法治疗难治性癫痫^[3]。本文就KD治疗多种难治性癫痫和癫痫综合征方面的临床应用进行综述如下。

1 抗癫痫作用机制

KD的抗癫痫作用机制仍未完全阐明,目前认为可能与以下因素有关。

1.1 酮体降低葡萄糖代谢发挥抗癫痫作用

1.1.1 抑制糖酵解 抑制糖酵解能够促进葡萄糖经磷酸戊糖途径的利用。磷酸戊糖途径能产生NAPDH,而NAPDH能够减少细胞内的活性氧(reactive oxygen species, ROS),提高抗氧化能力而抑制癫痫发作。

1.1.2 减少葡萄糖利用 敲除BCL-2相关细胞死亡激动剂蛋白(BAD)的小鼠,由于酮体提供主要能量,葡萄糖代谢降低,能够抵抗戊四氮诱导的癫痫发作,抑制糖酵解能够促进葡萄糖经磷酸戊糖途径的利用,磷酸戊糖途径能产生还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH),而NADPH能够减少细胞内的活性氧(reactive oxygen species, ROS),提高抗氧化能力而抑制癫痫发作。

1.2 酮体通过降低神经元兴奋性发挥抗癫痫的治疗作用

1.2.1 抑制谷氨酸能神经递质通路 KD抗癫痫疗效与产生的酮症、乙酰乙酸和/或 β -羟丁酸有关,丙酮可以抑制实验动物癫痫(强直——阵挛发作、典型及不典型失神发作和复杂部分性发作)发作。乙酰乙酸可对抗兴奋性神经递质谷氨酸的毒性,此外KD还使多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFAs)合成增加,后者抑制神经元上电压门控钠通道, KD还有神经保护作用及包括改变三羧酸循环来增加 γ 氨基丁酸在大脑中的合成,限制活性氧生成和促进脑组织能源物质的产生,从而使大脑神经元发生超极化,稳定突触功能和增加癫痫发作的阻力。

1.2.2 KD可通过激活阿糖腺苷A1受体,从而使后者调节腺苷激酶,发挥抗癫痫的作用^[4]。

1.2.3 激活ATP敏感性钾通道(KATP) KATP通道在脑中分布广泛,并产生超极化电流,降低细胞的兴奋性, KD通过激活KATP发挥抗癫痫作用,同时产生的酮体能够自发的降低黑质网状部 γ 氨基丁酸能神经元的代谢率,发挥抗癫痫作用。

1.3 抑制雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路 哺乳动物mTOR是一种蛋白激酶,其主要作用是整合能量、营养和生长因子等信号来调节大量的细胞功能, mTOR信号通路可能在致病和肿瘤形成上起重要调节作用。KD可抑制海马区mTOR作用位点的激活,从而起到抗癫痫的作用^[5]。

2 KD治疗难治性癫痫

2.1 代谢紊乱相关的癫痫 葡萄糖转运蛋白1缺陷综合征(Glut-1 DS)亦称De Vivo病,1991年首先由De Vivo等所描述,是第一个被发现的影响血脑屏障功能的遗传性疾病。KD治疗的基本原理是模拟饥饿状态下脑内供能方式,当脑组织葡萄糖供应不足时,酮体作为一种替代能源,通过单羧酸盐转运子(monocarboxylate transporter 1, MCT1)转入大脑,为脑组织提供能量。KD对Glut-1 DS的治疗不仅能在数日内控制癫痫的发作,同时可能改善患者的非癫痫性症状,停止KD后可在短时间内复发。但其是否能改善精神运动发育、语言、学习等,目前意见尚不统一。Ramm-Petersen等^[6]对6例患儿进行了6~17个月随访,患儿在运动、认知、语言、社交等方面均有不同程度改善,年龄越小改善程度越大。Alter等^[7]对13例患者进行了长达10~20余年随访也有类似发现。KD是目前唯

一抗癫痫疗效肯定,且可停用抗癫痫药治疗该病的方法。

2.2 Dravet 综合征 Dravet 综合征(DS)又称为婴儿期严重肌阵挛性癫痫,是一种独特的婴儿严重发作癫痫综合征,抗癫痫药物仅部分有效地控制癫痫发作,患者往往使用多个抗癫痫药物控制癫痫发作,有显著累积神经毒性的副作用^[8]。Caraballo 和他的同事对符合诊断标准的 52 名患儿进行了研究,其中 20 例在选择使用 1~3 个抗癫痫药物的同时,加入了 KD,最短随访持续时间 1 年。13 例(65%) 在 1 年之后继续 KD 治疗,其中 10 名患儿(77%) 癫痫发作减少大于 75%,2 名为无癫痫发作(15%)。Kang 等^[9]对 14 例 DS 患儿的研究也有类似结果。Nabbout^[10]和他的同事最近进行的前瞻性研究中,纳入了 15 名接受司替戊醇、氯巴占和丙戊酸钠超过 6 个月的患儿,其中 2 名同时使用了托吡酯和左乙拉西坦。患儿都进行了 Conners 量表及儿童行为量表的行为评估,以评估 KD 对患儿多动,注意力不集中,冲动和攻击性行为的影响。15 例中 KD 治疗后 3~6 个月 1 例无癫痫发作、10 例(67%) 有效,9 个月后,40% 的患儿仍有效,1 年后 33% 仍有效,其中 56% 的多动和注意力不集中的症状有所改善,28% 患儿的冲动和攻击性行为方面有所改善,仅 3 名儿童 KD 治疗无效。

这些研究表明 KD 对 DS 患儿无论是癫痫的发作还是行为的异常都有改善作用,因此,主张使用 KD 辅助治疗。

2.3 Doose 综合征 肌阵挛失张力癫痫(myoclonic atonic epilepsy, MAE) 又称 Doose 综合征,是一种特发性全面性癫痫综合征,于 1970 年由德国医生 Hermann Doose 首次描述。本病发病率低,占 1~10 岁儿童癫痫的 1%~2%。Oguni 等^[11]研究了 81 名使用 KD 和促肾上腺皮质激素的患儿,其中 89% 肌阵挛在 1~3 年内发作停止,但是全身强直-阵挛性或阵挛性发作仍持续出现,他们发现在促肾上腺皮质激素和二巯胺基础上联合 KD 治疗能有效控制肌阵挛-失张力发作。Laux 等^[13]对 28 例使用 KD 的患儿进行了回顾性研究,发现 70% MAE 患儿无癫痫发作或癫痫发作减少达 90%,30% 的患儿癫痫发作减少 50%。Caraballo 等^[14]的前瞻性研究也有类似结果。联合 KD 对 MAE 是有效的,故在治疗 MAE 方案中应尽早考虑。

2.4 West 综合征 婴儿痉挛综合征一种婴儿期起病,发作频繁的难治性癫痫综合征,抗癫痫药物治疗效果并不理想。近年来 KD 尝试应用于该病的治疗。Hong 等^[15]研究 104 名患儿,其中 71% 患儿应用了氨己烯酸,添加 KD 治疗 6 个月后 37% 的患儿癫痫无发作,64% 的患儿癫痫发作减少 50% 以上。Eun 等^[16]对 43 例药物难治性 West 综合征患儿的研究也得到类似结果。Kossoff 等^[17]一项回顾性分析中结果显示,1 个月后 13 名患儿 8 例(62%) 患儿达到了完全缓解。另一项关于 15 例对于促肾上腺皮质激素及氨己烯酸治疗效果均不理想的患儿的研究中发现,在 6 个月至 3 岁阶段应用改良的阿特金斯饮食治疗,3 个月后 40% 的患儿达到了完全缓解,并且其脑电图的高峰失律消失^[18]。

2.5 Lennox-Gastaut 综合征(LGS) LGS 是一种极其严重的癫痫综合征。Lemmon 等^[19]曾对于 1994 年至 2010 年约翰霍普金斯大学研究所接受 KD 治疗的该病患者进行了回顾性的调查。该研究涉及的 71 例 LGS 患儿,在 KD 治疗 6 个月时 1

例患儿达到了完全缓解,16 例患儿发作减少 90% 以上,36 例患儿发作减少 50% 以上。KD 治疗 12 个月后的疗效基本相同。KD 对该病有一定疗效,但需更多相关研究进一步证实其有效性。

2.6 LKS 和 CSWS Landau-Kleffner 综合征(LKS)和癫痫性脑病伴慢波睡眠期持续棘慢波(CSWS)是两种极为相似的癫痫综合征。临床发作表现均为不频繁或难以控制的发作,脑电图通常表现出爆发性的异常放电^[20]。CSWS 是临床表现为癫痫发作、神经心理学障碍以及脑电图显示睡眠期持续的棘波及慢波发放^[21]。癫痫发作主要以局灶性发作或者全面性的强直阵挛发作为主。认知及行为方面障碍主要体现在注意力下降、多动、攻击性行为以及智商下降。Bergqvist 等^[22]描述了 3 例 LKS 患者对传统的抗癫痫药物治疗效果不佳,但是在应用 KD 后疗效良好,并且这 3 名患儿在语言、行为以及癫痫发作方面均有持续改进。有学者报道 5 例 LKS 在传统抗癫痫药物及类固醇激素治疗后效果不理想,而应用 KD 治疗 24 个月后,1 例患儿的脑电图 CSWS 现象明显减少,1 例患儿放电指数少量减少,但对智商的改善不明显^[23]。关于 KD 治疗 LKS 及 CSWS 的有效性尚需更多的临床研究加以证实。

2.7 Angelman 综合征(AS) AS 又称天使综合征,是一种以严重发育迟缓、智力低下、语言障碍、共济失调、癫痫发作、愉快表情为特征的神经遗传性疾病^[24]。有研究者对 6 例使用 KD 治疗难治性癫痫的 AS 儿童进行随访,发现其中 5 例在使用 KD 疗法 1 年后发作频率减少 90%,由此提出对合并难治性癫痫的 AS 儿童给予 KD 可能有效^[25],但由于该研究对象纳入不足,检验效能低,KD 在 AS 患者中的疗效尚不确切。

2.8 其他少见癫痫性脑病 大田原综合征、早期肌阵挛癫痫在使用抗癫痫药物基础上,使用 KD 取得一定疗效^[26-27]。

3 结 语

KD 对治疗儿童难治性癫痫取得了一定的疗效而且随着对 KD 研究的不断深入,KD 在许多其他疾病如创伤性疾病、神经系统炎症性疾病的治疗上有了一些尝试,我国 KD 治疗仍在起步阶段,探索适合中国儿童的 KD 临床应用范畴是我们努力的方向,随着 KD 配方的不断改良和广泛应用,相信会使更多的患者受益。

参考文献

- [1] 廖建湘. 生酮饮食疗法的临床方案[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(12): 881-883.
- [2] Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 280-289.
- [3] 中华医学会儿科分会神经学组生酮饮食疗法协作组. 长期生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的前瞻性多中心研究[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(4): 276-282.
- [4] Masino SA, Li T, Theofilas P, et al. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A1 receptors[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(7): 2679-2683.
- [5] Mc Daniel SS, Rensing NR, Thio LL, et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin(mTOR) pathway[J]. *Epilep-*

- asia, 2011, 52(3): e7 - e11.
- [6] Ramm-Petersen A, Stabell KE, Nakken KO, et al. Does ketogenic diet improve cognitive function in patients with GLUT1-DS? A 6-to 17-month follow-up study[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 39: 111 - 115.
- [7] Alter AS, Engelstad K, Hinton VJ, et al. Long-term clinical course of Glut1 deficiency syndrome[J]. *J Child Neurol*, 2015, 30(2): 160 - 169.
- [8] Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype[J]. *Epilepsia*, 2011, 52 Suppl 2: 3 - 9.
- [9] Kang HC, Kim YJ, Kim DW, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 272 - 279.
- [10] Nabbout R, Copioli C, Chipaux M, et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol: a prospective pilot study[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(7): e54 - e57.
- [11] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies; report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005 - 2009[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(4): 676 - 685.
- [12] Oguni H, Tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long-term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood[J]. *Neuropediatrics*, 2002, 33(3): 122 - 132.
- [13] Laux LC, Devonshire KA, Kelley KR, et al. Efficacy of the ketogenic diet in myoclonic-epilepsy of Doose[J]. *Epilepsia*, 2004, 45 Suppl 7: 251.
- [14] Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2006, 8(2): 151 - 155.
- [15] Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(8): 1403 - 1407.
- [16] Eun SH, Kang HC, Kim DW, et al. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms[J]. *Brain Dev*, 2006, 28(9): 566 - 571.
- [17] Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, et al. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(9): 1504 - 1509.
- [18] Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment[J]. *Seizure*, 2012, 21(1): 45 - 48.
- [19] Lemmon ME, Terao NN, Ng Y, et al. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54(5): 464 - 468.
- [20] Hughes JR. A review of the relationships between Landau-Kleffner syndrome, electrical status epilepticus during sleep, and continuous spike-waves during sleep[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(2): 247 - 253.
- [21] Loddenkemper T, Fernández IS, Peters JM. Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2011, 28(2): 154 - 164.
- [22] Bergqvist AG, Chee CM, Lutchka LM, et al. Treatment of acquired epileptic aphasia with the ketogenic diet[J]. *J Child Neurol*, 1999, 14(11): 696 - 701.
- [23] Nikanorova M, Miranda MJ, Atkins M, et al. Ketogenic diet in the treatment of refractory continuous spikes and waves during slow sleep[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(5): 1127 - 1131.
- [24] Dagli A, Buiting K, Williams CA. Molecular and Clinical Aspects of Angelman Syndrome[J]. *Mol Syndromol*, 2012, 2(3/5): 100 - 112.
- [25] Thibert RL, Pfeifer HH, Larson AM, et al. Low glycemic index treatment for seizures in Angelman syndrome[J]. *Epilepsia*, 2012, 53(9): 1498 - 1502.
- [26] Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(3): 213 - 220.
- [27] Cusmai R, Martinelli D, Moavero R, et al. Ketogenic diet in early myoclonic encephalopathy due to non ketotic hyperglycinemia[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012, 16(5): 509 - 513.

收稿日期: 2015 - 11 - 07 修回日期: 2016 - 01 - 02 编辑: 王国品

(上接第 559 页)

- [18] Wang L, Zhang WJ, Ding Y, et al. Up-regulation of VEGF and its receptor in refractory leukemia cells[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(5): 5282 - 5290.
- [19] 董学斌, 纪春岩, 马道新, 等. Notch 信号在人类乳腺癌中的作用[J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(6): 425 - 428.
- [20] Ellisen LW, Bird J, West DC, et al. TAN-1, the human homolog of the drosophila notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms[J]. *Cell*, 1991, 66(4): 649 - 661.
- [21] Suchting S, Freitas C, le Noble F, et al. The notch ligand Delt like4 negatively regulates endothelial tip cell formation and vessel branching[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(9): 3225 - 3230.
- [22] Mailhos C, Modlich U, Lewis J, et al. Delta4 an endothelial specific notch ligand expressed at sites of physiological and tumor angiogenesis[J]. *Differentiation*, 2001, 69(2/3): 135 - 144.
- [23] Diez H, Fischer A, Winkler A, et al. Hypoxia-mediated activation of DLL 4-Notch-Hey 2 signaling in endothelial progenitor cells and adoption of arterial cell fate[J]. *Exp Cell Res*, 2007, 313(1): 1 - 9.
- [24] 纪春岩, 马道新, 郭农建, 等. Delta4 的功能性研究及与其他 Notch 配体的比较[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2003, 41(5): 477 - 480.
- [25] Zhang J, Ye J, Ma D, et al. Cross-talk between leukemic and endothelial cells promotes angiogenesis by VEGF activation of the Notch/dll4 pathway[J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(3): 667 - 677.
- [26] Zhang J, Ma D, Ye J, et al. Prognostic impact of δ -like ligand 4 and Notch1 in acute myeloid leukemia[J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4): 1503 - 1511.
- [27] Lee JY, Park S, Min WS, et al. Restoration of natural killer cell cytotoxicity by VEGF-3 inhibition in myelogenous leukemia[J]. *Cancer Lett*, 2014, 354(2): 281 - 289.

收稿日期: 2015 - 12 - 01 修回日期: 2016 - 01 - 18 编辑: 石嘉莹