

·临床研究·

# 生酮饮食对不同病因及发作形式儿童难治性癫痫疗效差异的临床观察

许海泉

(天津市儿童医院神经内科,天津 300074)

**摘要:**目的 观察生酮饮食治疗不同病因及发作形式小儿难治性癫痫疗效的差异。方法 选取 2012 年 8 月~2017 年 3 月我院使用生酮饮食治疗 3 个月以上的 65 例难治性癫痫患儿,根据病因随访坚持生酮饮食情况,记录生酮饮食期间患儿治疗 3 个月后癫痫发作情况。结果 31 例症状性癫痫患儿中,有效 16 例(51.61%),34 例不明原因癫痫患儿中,有效 25 例(73.53%),两者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。35 例单一发作患儿中,有效 23 例(65.71%),30 例混合发作患儿中,有效 18 例(60.00%),两者比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。14 例婴儿痉挛发作患儿中,有效 12 例(85.71%),51 例非痉挛发作患儿中,有效 29 例(56.86%),两者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 生酮饮食治疗不同病因难治性癫痫有效性不受病因影响,对婴儿痉挛效果更加显著。

**关键词:**生酮饮食;儿童;难治性癫痫;病因;婴儿痉挛

中图分类号:R742.1

文献标识码:A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.08.027

文章编号:1006-1959(2018)08-0088-03

## Clinical Observation of the Effect of Ketogenic Diet on the Efficacy of Children with Refractory Epilepsy Due to Different Causes and Attacks

XU Hai-quan

(Department of Neurology, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China)

**Abstract:** Objective To observe the differences in the efficacy of ketogenic diet in the treatment of children with intractable epilepsy. Methods 65 children with intractable epilepsy who had been treated with ketogenic diet for more than three months in our hospital from August 2012 to March 2017 were selected. According to the etiology follow-up adherence to the ketogenic diet, record seizures after 3 months of treatment in children with ketogenic diet. Results Of the 31 children with symptomatic epilepsy, 16 (51.61%) were effective, and of the 34 children with unexplained epilepsy, 25 (73.53%) were effective. There was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). Of the 35 children with single-onset epilepsy, 23 (65.71%) were effective, and in 30 mixed seizures, 18 (60.00%) were effective. There was no significant difference between the two groups ( $P>0.05$ ). Of the 14 infants with infantile spasm, 12 (85.71%) were effective, Of the 51 children with non-deaf seizures, 29 (56.86%) were effective, and there was a statistically significant difference between the two groups ( $P<0.05$ ). Conclusion The effectiveness of ketogenic diet in treating different causes of refractory epilepsy is not affected by the etiology, and the effect on infantile spasm is more significant.

**Key words:** Ketogenic diet; Children; Intractable epilepsy; Etiology; Infantile spasm

癫痫(epilepsy)是常见的小儿神经系统疾病,约 20%~30%的癫痫患儿将发展成难治性癫痫<sup>[1]</sup>。目前难治性癫痫普遍采用国际抗癫痫联盟 2010 年的定义:应用正确选择且能耐受的两种抗癫痫药物(单药或联合用药),仍未能达到持续无发作者<sup>[2]</sup>。根据病因学分类,癫痫可分为原发性癫痫、不明原因癫痫和症状性癫痫。其发作形式可为单一发作形式或多种发作形式,婴儿痉挛是儿童最常见的癫痫综合征之一。生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物、足够蛋白质的饮食方案,机体主要依靠脂肪代谢产生酮体来供应能量。生酮饮食已在多个国家应用于治疗儿童难治性癫痫,疗效确切。目前不同病因及发作形

式对其有效性影响的报道尚不多见,本文对我科自 2012 年 8 月~2017 年 3 月使用生酮饮食治疗 3 个月以上的 65 例难治性癫痫患儿的疗效差异进行了临床观察及分析,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 8 月~2017 年 3 月天津市儿童医院神经内科使用生酮饮食治疗 3 个月以上的 65 例难治性癫痫患儿,本次研究通过医学伦理会批准。根据病因分为不明原因癫痫组 34 例,症状性癫痫 31 例。症状性癫痫患儿中,继发于新生儿缺氧缺血性脑病者 16 例,继发于颅内感染者 11 例,结节性硬化 3 例,Dravet 综合征 1 例。根据病程中出现的发作形式数目分为混合发作组 30 例,单一发作组 35 例。65 例患儿中,癫痫性痉挛发作 14 例,非癫痫

作者简介:许海泉(1978.11-),男,天津人,硕士,主治医师,研究方向:小儿神经内科疾病的诊治

性痉挛发作 51 例。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:①符合难治性癫痫定义,给予 2 种或 2 种以上抗癫痫药物正规治疗,患儿发作无改善;②年龄>6 个月;③患儿家属同意参与此次研究。排除标准:①脂肪代谢障碍性疾病;②严重心、肺、血液系统疾病;③肝功能损害、高脂血症、泌尿系结石等。

**1.3 方法** 生酮饮食治疗起始阶段均在住院期间进行,治疗前完善血、尿、便常规,肝肾功能、血脂、心电图、泌尿系统 B 超、血氨及血氨基酸分析。入院后根据患儿年龄禁食 12~24 h,监测生命体征及血糖、血酮,若血糖低于 2.5 mmol/L,予口服 50%葡萄糖 10~20 ml/次;当血酮达到 2 mmol/L 时,开始生酮饮食。并予枸橼酸钾(长春北华药业有限公司,批号:H22024249)0.5 g/d 及复合维生素矿物质制剂(广州施健生物科技有限公司,批号:QS440106015672)6 g/d。生酮饮食脂肪与蛋白及碳水化合物比例为 4:1 或 3:1。治疗 3 个月以上,期间根据患儿进食、发作情况及血酮调整饮食比例,培训患儿家长制作生酮饮食食品。治疗期间使用的生酮饮食及辅助产品由深圳

市捷利康生物科技有限公司及广州金酮医疗科技有限公司提供。

**1.4 观察指标** 随访坚持生酮饮食情况,记录生酮饮食治疗 3 个月后患儿癫痫发作情况。疗效评价参照 Engel 分级:Ⅰ级:无影响功能的癫痫发作;Ⅱ级:治疗后癫痫发作减少 $\geq 90\%$ 同时 $<100\%$ ;Ⅲ级:治疗后癫痫发作减少 $\geq 50\%$ 同时 $<90\%$ ;Ⅳ级:治疗后癫痫发作减少 $<50\%$ 或发作增加。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级为有效,Ⅳ级为无效。

**1.5 统计学方法** 使用统计学软件 SPSS20.0 分析数据,计数资料以[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

生酮饮食治疗 3 个月后,31 例症状性癫痫患儿与 34 例不明原因癫痫患儿临床疗效比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。35 例单一发作组患儿与 30 例混合发作形式癫痫患儿临床疗效比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。14 例痉挛发作患儿治疗有效率高于 51 例非痉挛发作患儿,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 治疗 3 个月后每组患儿的临床疗效比较[n(%)]

临床疗效	病因		发作形式		类型	
	症状性癫痫(n=31)	不明原因癫痫(n=34)	单一发作组(n=35)	混合发作组(n=30)	婴儿痉挛(n=14)	非婴儿痉挛(n=51)
有效	16(51.61)	25(73.53)	23(65.71)	18(60.00)	12(85.71)	29(56.86)
无效	15(48.39)	9(26.47)	12(34.29)	12(40.00)	2(14.29)	22(43.14)
$\chi^2$	3.344		0.226		3.926	
P	0.067		0.634		0.048	

## 3 讨论

生酮饮食是一种由高脂肪、低碳水化合物及足够蛋白组成的饮食方案。它通过模拟饥饿状态下机体分解脂肪产生酮体提供能量来治疗脑部疾病。尽管生酮饮食治疗难治性癫痫的确切机制尚不完全清楚,但目前已知其可以改变谷氨酸代谢,通过消耗草酰乙酸,减少门冬氨酸的生成,使更多的谷氨酸通过谷氨酸脱羧酶转变成 GABA,而增加的 GABA 合成与释放导致放大的抑制性神经传递。生酮饮食代谢产生的  $\beta$ -羟丁酸及乙酰乙酸可以通过直接与氯离子竞争结合突触小泡谷氨酸转运体,从而减少突触前谷氨酸的释放。生酮饮食还可以提高 ATP 水平,ATP 在神经元及星形胶质细胞中水解产生腺苷,作用于兴奋性神经元的抑制性腺苷  $A_1$  受体,产生抗惊厥作用。 $\beta$ -羟丁酸及乙酰乙酸可增加线粒体解偶联蛋白(UCPs)的表达,降低线粒体膜电位,从而减少

活性氧自由基的产生,并可通过多种分子机制如提高还原型谷胱甘肽(GSH)水平以降低氧化应激反应,增加海马中线粒体的能量生成。 $\beta$ -羟丁酸还可抑制海马中组蛋白脱乙酰酶(HDAC)活性,提高组蛋白乙酰化水平,有助于抵抗氧化应激反应。抑制糖酵解也是生酮饮食重要的抗惊厥机制之一。癫痫神经网络的高兴奋性增加了神经元间传递,消耗三羧酸循环的中间物,如作为谷氨酸及 GABA 前体的  $\alpha$ -酮戊二酸等,而癫痫发作的可能性由于 ATP 生成的减少被进一步放大。生酮饮食抑制糖酵解,通过游离脂肪酸及酮体氧化产生的非糖源性产物补充三羧酸循环,提高神经元 ATP 的合成,减轻癫痫发作。生酮饮食还可以通过增加脂肪酸氧化,改变不饱和脂肪酸水平,使其作用于离子通道,介导抗癫痫作用<sup>[9]</sup>。除了抗惊厥作用外,生酮饮食还具有神经保护作用。研究表明<sup>[10]</sup>,高脂饮食能增加海马神经元脑源性神

经营养因子 (Bdnf)mRNA 的表达,Bdnf 能帮助刺激及控制神经发生,对长期记忆起到重要作用。生酮饮食能增强成年小鼠的社会行为能力及前脑神经元活化,通过调节 cPLA2、丛生蛋白及自发吞噬相关基因表达,恢复惊厥导致的神经病理改变及认知损害<sup>[5,6]</sup>。酮体还可以通过诱导抗氧化物 NAD(P)H 脱氢酶 1 (NQO1)和超氧化物歧化酶(SOD1/2)的表达来减轻氧化应激造成的线粒体功能障碍<sup>[7]</sup>。生酮饮食通过激活神经组织中缺氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )及沉默信息调节因子 2 相关酶 1 (SIRT1),降低下丘脑雷帕霉素靶蛋白复合体(mTORC1)活性来促进脑大分子自发吞噬作用,清除受损线粒体,起到神经保护作用<sup>[8]</sup>。此外还可以通过激活 KATP 通道修复氧化应激对海马的损伤<sup>[9]</sup>。

目前国内外研究中关于癫痫病因及发作形式对于生酮饮食有效性的影响的报道尚不多见。研究生酮饮食疗效的临床影响因素对于进一步明确其适应症有着指导意义。Maria 等<sup>[10]</sup>将 GLUT-1 缺陷症、丙酮酸脱氢酶缺陷症、癫痫性脑病、线粒体病等推荐为生酮饮食适应症。Sariego 等<sup>[11]</sup>对 60 例难治性癫痫患儿进行生酮饮食治疗的研究发现其有效性与癫痫病因无关。Baomin Li 等<sup>[12]</sup>使用生酮饮食治疗 31 例难治性癫痫患儿,其中 16 例婴儿痉挛有效率达 81.25%,2 例 Doose 综合征患儿均发作完全缓解。而在 Cinthya 等<sup>[13]</sup>对 48 例难治性癫痫患儿进行生酮饮食治疗的研究中,癫痫性脑病组与非癫痫性脑病组疗效无明显差异。

本文中不明原因癫痫患儿有效率虽高于症状性癫痫患儿,但两者间差异无统计学意义( $P>0.05$ ),单一发作组与混合发作组患儿疗效差异亦无统计学意义( $P>0.05$ ),提示癫痫病因与病程中出现的发作形式多寡可能并非生酮饮食疗效的临床影响因素。而婴儿痉挛患儿疗效更加显著,表明婴儿痉挛可能更适合于生酮饮食治疗。但本文病例较少,仍需要进一步大样本研究。

#### 参考文献:

[1]孟曙庆,张洪.难治性癫痫的治疗进展[J].中华临床医师杂志,2013,7(15):7115-7119.

[2]姚兰,孟红梅.难治性癫痫的临床研究及治疗现状分析[J].中华神经科杂志,2012,5(4):434-435.

[3]Michael A,Rogawski,Wolfgang Loscher,et al.Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet [J].Cold Spring Harb Perspect Med,2016,6(5):1-28.

[4]Genzer Y,Dadon M,Burg C.Effect of dietary fat and the circadian clock on the expression of brain-derived neurotrophic factor(BDNF)[J].Mol Cell Endocrinol,2016,430:49-55.

[5]Verpeut JL,DiCicco-Bloom E,Bello NT.Ketogenic diet exposure during the juvenile period increases social behaviors and forebrain neural activation in adult Engrailed 2 null mice [J].Physiol Behav,2016,161:90-98.

[6]Ni H,Zhao DJ,Tian T.Ketogenic diet change cPLA2 clusterin and autophagy related gene expression and correlate with cognitive deficits and hippocampal MFs sprouting following neonatal seizures[J].Epilepsy Res,2016,120:13-18.

[7]Greco T,Glenn TC,Hovda DA,et al.Ketogenic diet decreases oxidative stress and improves mitochondrial respiratory complex activity[J].Cereb Blood Flow Metab,2015,36(9):1603.

[8]McCarty MF,DiNicolantonio JJ,O'Keefe JH.Ketosis may promote brain macroautophagy by activating Sirt1 and hypoxia-inducible factor-1[J].Med Hypotheses,2015,85(5):631-639.

[9]Kimdo Y,Abdelwahab MG,Lee SH,et al.Ketones prevent oxidative impairment of hippocampal synaptic integrity through KATP channels[J].Plos One,2015,10(4):e0119316.

[10]María J Alberti,Ariela Agostinho,Laura Argumedo,et al.Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet[J].Arch Argent Pediatr,2016,114(1):56-63.

[11]Sariego-Jamardo A,García-Cazorla A,Artuch R,et al.Efficacy of the Ketogenic Diet for the Treatment of Refractory Childhood Epilepsy:Cerebrospinal Fluid Neurotransmitters and Amino Acid Levels[J].Pediatr Neurol,2015,53(5):422-426.

[12]Baomin Li,Lili Tong,GuijuanJia,et al.Effects of ketogenic diet on the clinical and electroencephalographic features of children with drug therapy-resistant epilepsy [J].Exp Ther Med,2013,5(2):611-615.

[13]Wibisono C,Rowe N,Beavis E,et al.Ten-year single-center experience of the ketogenic diet:factors influencing efficacy,tolerability,and compliance[J].J Pediatr,2015,166(4):1030-1036.

收稿日期:2018-1-5;修回日期:2018-2-27

编辑/王海静