

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2014.05.014

论著·临床研究

生酮饮食添加治疗儿童难治性癫痫的前瞻性研究

朱登纳 谢蒙蒙 王俊辉 王军 马德有 孙莉 李林琛 王明梅

(郑州大学第三附属医院河南省小儿脑瘫康复治疗中心, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨生酮饮食(ketogenic diet, KD)添加治疗儿童难治性癫痫的临床疗效、脑电图变化及对认知功能的影响。**方法** 研究对象为2012年8月至2013年8月接受KD添加治疗的20例难治性癫痫患儿。KD治疗方案为启动时禁食,脂肪和蛋白质、碳水化合物比例逐渐增高至4:1。疗效评估方法以KD添加治疗前癫痫发作频率为基线,通过家长的癫痫日记,记录发作的频率、类型及程度的变化,并于添加KD前、添加KD后3、6、9个月分别行24h视频脑电图检查、Gesell发育量表评定。**结果** 20例患儿中,临床控制无发作6人,完全控制率为30%;有效13人,总有效率为65%。脑电图改善8人,总有效率为40%;Gesell发育量表评定6人提高一个等级,改善率为30%,改善能区主要在大运动及适应性能区。KD治疗不良反应轻微。**结论** KD治疗儿童难治性癫痫安全有效;KD治疗后脑电图改变与临床疗效有一定相关性,且对认知功能有一定改善。

[中国当代儿科杂志, 2014, 16(5): 513-517]

[关键词] 难治性癫痫;生酮饮食;认知功能;视频脑电图;儿童

Therapeutic effect of ketogenic diet for refractory epilepsy in children: a prospective observational study

ZHU Deng-Na, XIE Meng-Meng, WANG Jun-Hui, WANG Jun, MA De-You, SUN Li, LI Lin-Chen, WANG Ming-Mei. Rehabilitation Center for Children with Cerebral Palsy in Henan Province, Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: zhudengna@126.com)

Abstract: Objective To study the clinical efficiency, electroencephalogram (EEG) changes and cognitive improvements of ketogenic diet (KD) in children with refractory epilepsy. **Methods** Twenty pediatric patients (7-61 months in age) with refractory epilepsy were recruited between August 2012 and August 2013. KD therapy was performed on all participants for at least 3 months based on a fasting initiation protocol with the lipid-to-nonlipid ratio being gradually increased to 4:1. Seizure frequency, type and degree were recorded before and during KD therapy. A 24 hours video-electroencephalogram (V-EEG) examination and Gesell Developmental Scale assessment were performed prior to KD therapy, and 3, 6, 9 months after KD therapy. **Results** Six patients became seizure free after KD therapy, with a complete control rate of 30%. Seizure frequency reduction occurred in 13 (65%) patients, EEG improvement in 8 (40%) patients, and improvement in Gesell Developmental Scales (gross motor and adaptability in particular) in 6 (30%) patients. The KD therapy-related side effects were mild. **Conclusions** KD therapy is safety and effective in reducing seizure frequency and improving EEG and cognitive function in children with refractory epilepsy.

[Chin J Contemp Pediatr, 2014, 16(5): 513-517]

Key words: Refractory epilepsy; Ketogenic diet; Cognitive function; Video-electroencephalogram; Child

虽然迷走神经刺激术、外科手术不断深入,新型抗癫痫药不断问世并应用于临床,仍然有20%~30%癫痫患者的发作难以控制^[1],发展成难治性癫痫。生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种高脂肪、低碳水化合物和限制蛋白质的饮食,它

被发现对难治性癫痫病人有效^[2]。经典的KD是脂肪和蛋白质、碳水化合物比例为4:1。该方法用于治疗难治性癫痫已超过90年的历史,是治疗难治性癫痫的有效方法之一。虽然KD抗癫痫的机制至今还不完全明确,但是其有效性和安全性已得到

[收稿日期] 2013-09-13; [接受日期] 2014-01-20
[作者简介] 朱登纳,男,博士,副主任医师。

了公认。视频脑电图(V-EEG)是癫痫最有效的辅助诊断工具,结合多种诱发方法,至少可在80%的癫痫患者中发现异常的过度放电^[3],治疗前后脑电图变化有助于判断KD治疗的效果。目前,国内研究多集中于KD治疗对临床发作的疗效及不良反应的评估,而对KD添加治疗对难治性癫痫患儿脑电图及认知功能的影响研究较少,本研究旨在确认KD治疗的临床疗效并观察对患儿脑电图及认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2012年8月至2013年8月在郑州大学第三附属医院(河南省妇幼保健院)儿童康复科接受KD(广州金酮公司提供健酮系列产品)添加治疗的难治性癫痫患者。入组标准:(1)符合药物难治性癫痫的诊断标准(ILAE 2010):先后正规使用两种以上的一线抗癫痫药,单药或联合,且所用抗癫痫药均已达到最大耐受剂量,疗程适当而疗效不佳者;(2)年龄:6个月至6岁;(3)发作频繁(平均1月发作 \geq 4次);(4)既往(最近12周以内)未接受过KD治疗;(5)家属要求或同意KD治疗并签署知情同意书。排除标准:患有严重消化、心血管、呼吸、泌尿系统疾病、肝脏疾病或代谢性疾病,不适合KD治疗者;剧烈呕吐;发热或感染性疾病活动期;先天性免疫缺陷病及有KD治疗禁忌证者。

经筛选共20名患儿陆续入组,并接受随访。其中男14例,女6例,年龄7~61个月,中位年龄42.5个月。KD治疗前病程7~60个月,中位数是11.5个月。癫痫发作类型包括痉挛、阵挛、强直、强直阵挛、肌阵挛、典型失神和部分性发作等。所有患儿均进行头颅影像学检查,无异常7例,异常者13例,其中巨脑回畸形1例,灰质异位1例,脑发育不良6例,颅内囊肿1例,皮层及皮层下软化灶4例。20例患儿经Gesell发育量表检查有19例精神运动发育迟缓。

1.2 KD治疗

入院后KD治疗团队(由营养师、临床医生及护士组成)对入组患儿家属进行KD治疗相关培训,并完善相关检查:血、尿、粪三大常规;肝、

肾、心功能、血脂;心电图;24h V-EEG;泌尿系彩超;尿气相色谱质谱分析;Gesell发育量表检查。KD治疗的前3个月,对原有抗癫痫药物的种类和用量不作调整。适合KD治疗患儿均住院观察7~10d, KD配制由营养师按照经典KD方案,脂肪和蛋白质、碳水化合物比例为4:1,热卡约为根据患儿年龄及理想体重所需总热量的80%,活动量大的患儿可适当增加热卡。采取禁食24~48h,监测血酮、血糖(每6h由护士采患儿指尖血,用血酮、血糖试纸测量1次),当血糖低于2.1 mmol/L时给予橙汁,当血酮达到3 mmol/L时可提前结束禁食,开始KD治疗。KD治疗期间记录癫痫发作类型、发作次数及不良反应。血酮值稳定(3~4 mmol/L)后出院。患儿家属记录癫痫日记,每天监测尿酮,每周监测血酮1次,定时随访,并于KD治疗后3、6、9个月于我院复诊,复查肝肾功能、血脂、24h V-EEG、Gesell发育量表检查。所有患儿均坚持KD治疗不少于3个月。

1.3 疗效评估

(1)比较KD治疗前及KD治疗后3、6、9个月癫痫临床发作频率,参照Engel分级^[4]:I级(完全控制):无发作;II级(显著有效):发作减少 \geq 90%但 $<$ 100%;III级(有效):发作减少 \geq 50%但 $<$ 90%;IV级(无效):发作减少 $<$ 50%。总有效率为(完全控制+显著有效+有效)除以病例总数乘以100%。

(2)比较KD治疗前及KD治疗后3、6、9个月24h V-EEG癫痫样波减少的程度,共4个等级。a级(完全控制):无癫痫样波;b级(显著有效):癫痫样波减少 \geq 75%;c级(有效):癫痫样波减少 \geq 50%;d级(无效):癫痫样波减少 $<$ 50%。总有效率为(完全控制+显著有效+有效)除以病例总数乘以100%。

(3)进行认知功能的评定。比较KD治疗前及治疗后3、6、9个月Gesell发育量表:总发育商及适应性、大运动、精细动作、语言、个人-社交五大能区发育商)。总发育商共6个等级: $>$ 85、76~85、55~75、40~54、25~39、 $<$ 25。等级不变为认知功能无变化;提高一个等级为认知功能改善;提高两个等级为显著改善;降低一个等级为加重。分别对五大能区发育商KD治疗前、KD治疗后3、6、9个月两两比较,观察KD治疗

主要改善能区。

1.4 统计学分析

数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计数资料以例数 (%) 表示, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间计量资料的比较采用单因素方差分析, 以 LSD-*t* 法进行组间两两比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

20 例 KD 添加治疗的难治性癫痫患儿中, KD 治疗维持 3、6、9 个月者分别为 20 例 (100%)、12 例 (60%)、11 例 (55%); KD 治疗后 3~6 个月内 4 例临床无效停止 (其中 2 人 EEG 改善), 3 例拒食停止治疗 (其中 2 例临床有效), 1 例死亡。KD 治疗后 6~9 个月内 1 例无效, 停止治疗。KD 治疗后不同时间癫痫患儿临床疗效情况见表 1。

2.2 KD 起效时间

本研究 KD 治疗有效共 13 人, 均于 KD 添加治疗 4 周内起效, 1 周内起效显著。KD 治疗 1、2、3、4 周累积起效者分别为 6 例、10 例、12 例、13 例; 发作累积缓解率为 46%、77%、92%、100%。完全控制发作者共 6 例, 4 例于 KD 治疗 3 个月内发作完全停止, 其中 1 周内者 1 例。

2.3 KD 治疗不良反应

消化系统不良反应 6 例 (恶心呕吐 1 例, 腹泻 2 例, 便秘 3 例), 上呼吸道感染 1 例, 低血糖 1 例, 拒食 2 例。不良反应均较轻微, 为一过性, 给予对症处理后缓解。

2.4 血生化指标的变化

血甘油三脂、胆固醇在 KD 治疗 3、6、9 个

月时较入组前有所增高, 但均维持在正常范围, 无高脂血症发生。1 例出现低血糖, 仅表现在开始生酮饮食 1 周内。

2.5 24 h V-EEG 监测结果

20 例癫痫患儿中, EEG 监测显示无一例癫痫样波减少达 a 级 (完全控制), EEG 改善共 8 人, 总有效率 40%。KD 治疗 3 个月时 3 例 EEG 改善, 其中 1 例 b 级, 2 例 c 级; KD 治疗后 3~6 个月内 2 例 EEG 改善 (1 例达 b 级, 1 例达 c 级), 但临床无效而停止 KD 治疗。KD 维持治疗 6 个月的 12 例患儿中, 5 例 EEG 改善, 其中 1 例 b 级, 4 例 c 级; KD 维持治疗 9 个月的 11 例患儿中 6 例有效, 其中 2 例 b 级, 4 例 c 级。见表 2。

本研究整个治疗过程中, 20 例患儿 EEG 癫痫样波减少程度 b 级者共 3 例, 其中临床疗效达 I 级、II 级、IV 级者各 1 例; 癫痫样波减少程度 c 级者共 5 例, 其中临床疗效达 I 级、II 级、III 级、IV 级者分别为 1 例、0 例、3 例、1 例; KD 治疗后 EEG 改善与临床疗效的关系见表 3。

2.6 认知功能

Gesell 发育量表评定总发育商比较结果: KD 治疗后提高一个等级共 6 人; 无变化 14 人; 加重 0 人。五大能区中精细动作、语言、个人-社交发育商 KD 治疗前、KD 治疗后 3、6、9 个月多组间比较差异无统计学意义 (F 值分别为 2.012、2.325、1.832, 均 $P > 0.05$); 大运动、适应性能区发育商 KD 治疗前、KD 治疗后 3、6、9 个月多组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 其中 KD 治疗后 9 个月大运动能区发育商显著高于 KD 治疗前及 KD 治疗 3 个月 ($P < 0.05$), 适应性能区发育商亦显著高于 KD 治疗前 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 KD 维持不同时间癫痫患儿临床疗效情况 (n=20)

KD 维持时间	I 级 (例)	II 级 (例)	III 级 (例)	IV 级 (例)	总有效 [例 (%)]
3 个月	4	2	7	7	13(65)
6 个月	5	3	3	1	11(55)
9 个月	6	2	3	0	11(55)

表 2 KD 维持不同时间对患儿 EEG 结果的影响 (例)

KD 维持时间	a 级	b 级	c 级	d 级
3 个月	0	1	2	17
6 个月	0	1	4	7
9 个月	0	2	4	5

表 3 KD 治疗后 EEG 改善与临床疗效的关系 (例)

EEG 癫痫样波 减少程度	临床疗效			
	I 级	II 级	III 级	IV 级
a 级	0	0	0	0
b 级	1	1	0	1
c 级	1	0	3	1
d 级	4	1	2	5

3 讨论

KD 疗法的有效性及其安全性无论是在随机试验、回顾总结还是前瞻研究都已得到证实, Neal 等^[5]随机对照试验支持 KD 在儿童难治性癫痫的有效性, 在该研究中 KD 治疗组中有 28 人发作减少超过 50%, 而对照组仅 4 人, KD 组中有 5 人发作减少超过 90% 而对照组无一人。Keene^[6]对 10 篇 KD 治疗的难治性癫痫患儿的文献资料进行分析, 发现患儿 KD 治疗维持 3 个月、6 个月、12 个月者分别为 79.9%、60.6%、35.0%; 分析共 26 项研究 927 例 KD 治疗的癫痫患者, 发现治疗 6 个月后达 I 级和 II 级疗效者分别占 15.6%、33.0%。Freeman 等^[7]报道前瞻性观察 150 例病人 KD 治疗的效果, 1 年时, 57% 病人仍然坚持治疗, 7% (11 例) 无发作, 27% (41 例) 发作减少 90% 以上, 50% (75 例) 病人发作减少超过 50%。Sinha 等^[8]对 1925~1998 年的 KD 治疗的文献进行 Meta 分析, 结果显示癫痫发作减少 $\geq 90\%$ 者占总例数的 37%, 另外有 30% 的患儿癫痫发作减少 50%~90%。张秀萍等^[9]对 23 例难治性癫痫患者 KD 添加治疗的研究发现, 16 例患者的发作得到了有效控制, 总有效率为 69.6%, 发作完全缓解者占总例数的 9%, 发作减少 $>90\%$ 的占 13%, 发作减少 50%~90% 的占 48%。卢忠英等^[10]研究 83 例难治性癫痫患儿 KD 维持治疗 3、6 个月者分别为 70.7%、57.1%。本研究发现患儿 KD 治疗 3、6、9 个月总有效率分别为 65%、55%、55%, 基本与上述文献报道相接近, 完全控制发作分别为 20%、25%、30%, 维持治疗率分别为 100%、60%、55%, 完全控制发作率及维持治疗率较上述国内外文献报道稍高, 可能与本次研究样本量小、入组患儿病情重、患儿家属依从性相对较好有关。

KD 治疗的疗效是逐渐出现的, 多数需数天至

表 4 KD 治疗前后大运动和适应性能区发育商的比较 ($\bar{x} \pm s$)

能区发育商	KD 前 (n=20)	KD 3 个月 (n=20)	KD 6 个月 (n=12)	KD 9 个月 (n=11)	F 值	P 值
适应性	20 ± 19	23 ± 18	21 ± 10	32 ± 11 ^a	2.956	0.04

注: a 为与 KD 治疗前比较, $P < 0.05$; b 为与 KD 治疗 3 个月比较, $P < 0.05$ 。

数周^[11]。本研究中 KD 治疗起效时间最早 1 周内, 最迟 4 周内, 结果与姬辛娜等^[12]研究报道 KD 起效时间最早第 1 天, 最迟第 15 天有出入, 可能与入组患儿病情轻重、入组患儿年龄段不同等有关, 但两次研究均证实 KD 治疗 1 周内起效显著。

KD 是模拟人体饥饿状态, 从根本上改变了饮食结构, 患儿家长在关注疗效的同时, 也担忧其不良反应。文献报道在禁食及启动阶段, 不良反应多为胃肠道反应、感染率增加、嗜睡、便秘、拒食等, 长期不良反应多为高脂血症、肾结石、氮质血症等, 通过早期干预, 多可缓解。操德智等^[13]报道 KD 治疗不良反应最多见的为消化系统症状, 而高脂血症很少, 这与研究对象年龄小、胃肠道适应能力差有关。Suo 等^[14]研究报道 KD 添加治疗儿童难治性癫痫常见不良反应包括拒食、胃肠道功能紊乱、低蛋白血症等, 通常第 1 周内 KD 开始出现的不良反应有呕吐、腹泻、便秘、胃肠道功能紊乱。本研究中 KD 治疗的主要不良反应为消化系统反应、感染、低血糖、拒食, 与上述文献报道短期内不良反应基本相符^[13-14], 无长期不良反应发生, 可能与本研究入组患儿年龄小, 观察时间不长有关。本研究中 KD 治疗不良反应通过早期干预都有效缓解。虽本研究中患儿血甘油三酯及胆固醇基本都维持在正常范围, 但血生化指标仍需严密检测, 以便能及时对症处理。综上所述, 本研究也证实了难治性癫痫儿童 KD 治疗安全有效。

V-EEG 可对患儿进行脑电图记录的同时录像, 能够长期地监测患者清醒期及自然睡眠周期状态的脑电活动, 捕捉发作期的脑电图同时可以从视频中观测到临床发作表现。多项研究表明 KD 的良好电生理效应引起 EEG 的改善, 其在脑部的疗效与抗癫痫药相似, 即便在临床疗效很差的患者这种电生理效应也是存在的^[15-17]。本研究中临

床有效的与无效的患儿 EEG 癫痫样波都有减少现象,与上述研究结果相符,临床有效患儿 EEG 改善率为 46% (6/13),临床无效患儿 EEG 改善率为 29% (2/7),EEG 总改善率为 40% (8/20),临床有效者 EEG 改善率明显高于临床无效者,可见临床疗效与 EEG 改善有一定相关性,可以作为预测 KD 疗效的指标。Remahl 等^[18]研究比较 23 名癫痫患儿 KD 治疗前后 24 h EEG 数据,其中 65.2% (15/23) 患儿 EEG 背景节律正常,发作间期癫痫放电频率明显减少,本研究 EEG 改善率与上述研究不符,可能与本研究入组病例发作类型及设计比较指标的选择有关。

国外研究报道, KD 治疗的癫痫儿童机敏性和认知功能都得到了提高,并矫正了癫痫儿童的异常行为^[19-20]。Lambrechts 等^[21]对每一个被评估的 KD 治疗患儿进行了认知功能测试,研究结果显示虽对认知功能改善程度太小没有达到统计学意义,但大多数患儿在认知功能方面都有改善。本研究初步尝试用 Gesell 发育量表评定认知功能,结果总发育商提高一个等级共 6 人,总发育商改善明显的患儿临床效果较好;五大能区发育商中,只有大运动能区和适应性能区在 KD 治疗 9 个月时与 KD 治疗前和 KD 治疗 3 个月时差异有统计学意义,这表明 KD 治疗短期内对认知功能影响主要在大运动及适应性能区,整体对认知功能影响不大, KD 治疗时间越长对认知功能影响越明显,也可能与癫痫发作控制有一定关系。

本研究中 1 例患儿死亡,该患儿 KD 治疗 7 d 后出院,出院时癫痫发作无明显变化,一般情况可,无咳嗽,出院 2 d 后出现咳嗽、咳痰,家属给予口服自备中药(具体不详)治疗,数日后咳嗽加重,伴较重喘息,未至医院治疗。该患儿死亡直接原因考虑痰阻塞呼吸道,导致窒息死亡,与 KD 治疗没有直接关系。

总之, KD 治疗儿童难治性癫痫安全有效,起效迅速,不良反应少; EEG 改善与临床疗效有一定相关性;对患儿认知功能有一定程度改善,并随着 KD 治疗时间越长认知功能改善越明显,但本研究存在观察例数少,随访时间短的缺陷。

[参 考 文 献]

- [1] Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable?[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1): 27-29.
- [2] Kossof EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: an update for child neurologists[J]. *Child Neurol*, 2009, 24(8): 979-988.
- [3] 刘晓燕. 临床脑电图学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 21-216.
- [4] Engel J Jr. Surgery for seizures[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(10): 647-652.
- [5] Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 500-506.
- [6] Keene DL. A systematic review of the use of the ketogenic diet in childhood epilepsy[J]. *Pediatr Neurol*, 2006, 35(1): 1-5.
- [7] Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet: a prospective evaluation of intervention in 150 children[J]. *Pediatrics*, 1998, 102(6): 1358-1363.
- [8] Sinha SR, Kossof EH. The ketogenic diet[J]. *Neurologist*, 2005, 11(3): 161-170.
- [9] 张秀萍, 刘玉玺, 崔爱琴. 生酮饮食治疗难治性癫痫患者的临床观察 [J]. *山西医药杂志*, 2012, 41(9): 949-951.
- [10] 卢忠英, 郁莉斐, 龚晓妍, 等. 儿童难治性癫痫生酮饮食治疗依从性与安全性分析 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(5): 378-381.
- [11] 廖建湘, 路新国, 操德智, 等. 生酮饮食疗法在癫痫治疗中的应用 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2007, 5(9): 517-520.
- [12] 姬辛娜, 秦炯, 熊晖, 等. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的前瞻性研究 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2009, 24(11): 859-861.
- [13] 操德智, 路新国, 廖建湘, 等. 生酮饮食治疗难治性癫痫的初步观察 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2007, 22(4): 288-330.
- [14] Suo C, Liao J, Lu X, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children[J]. *Seizure*, 2013, 22(3): 174-178.
- [15] Kessler SK, Gallagher PR, Shellhaas RA, et al. Early EEG improvement after ketogenic diet initiation[J]. *Epilepsy Res*, 2011, 94(1-2): 94-101.
- [16] Cantello R, Varrasi C, Tarletti R, et al. Ketogenic diet: electrophysiological effects on the normal human cortex[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(9): 1756-1763.
- [17] Freeman JM, Vining EP, Kossof EH, et al. SN: A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 322-325.
- [18] Remahl S, Dahlin MG, Amark PE. Influence of the ketogenic diet on 24-hour electroencephalogram in children with epilepsy[J]. *Pediatr Neurol*, 2008, 38(1): 38-43.
- [19] Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, et al. Experience with the ketogenic diet in infants[J]. *Pediatrics*, 2001, 108(1): 129-133.
- [20] Pulsifer MB, Gordon JM, Brandt J, et al. Effects of ketogenic diet on development and behavior: preliminary report of a prospective study[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2001, 43(5): 301-306.
- [21] Lambrechts DA, Bovens MJ, de la Parra NM, et al. Ketogenic diet effects on cognition, mood, and psychosocial adjustment in children[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 127(2): 103-108.

(本文编辑: 邓芳明)