

· 讲座 ·

生酮饮食疗法在癫痫治疗中的应用

廖建湘¹, 路新国¹, 操德智¹, 蒋玉梅¹, 肖志田¹, 李成荣¹, 秦炯²

(1. 深圳市儿童医院癫痫中心 518026; 2. 北京大学第一医院儿科, 北京 100034)

[中图分类号] R742.1 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)05-0517-04

饥饿时体内脂肪分解成为主要的能量来源, 脂肪分解代谢的中间产物酮体(丙酮、乙酰乙酸和 β -羟丁酸)对癫痫发作有抑制作用。用含脂肪比例高, 蛋白质和碳水化合物比例低的饮食配方, 通过产生酮体模拟身体对饥饿的反应来治疗癫痫等疾病, 这种饮食治疗方法称为生酮饮食(KD)疗法。1921年 Wilder 报道了用生酮饮食治疗癫痫的方法, 随后成为治疗小儿难治性癫痫的主要方法。但随着新的抗癫痫药物的不断出现, 人们对生酮饮食的热情也减低。20世纪90年代开始, 尽管新的抗癫痫药不断问世, 但难治性癫痫的比例始终在30%左右, 人们对它的热情又重新升起, 迄今40多个国家已开展了生酮饮食治疗, 但中国大陆尚未见临床治疗报道^[1,2]。食物精确称重和维持比例, 准确性和依从性是生酮饮食治疗的关键。当病人合并其他疾病时, 由于不能很好进食, 或需要用其他药物, 所以可能扰乱身体酮症状态。因此, 医生、病人或家属还应了解药物含糖量。

1 作用机制

有关生酮饮食作用机制提出了很多假设, 但目前尚无定论^[3,4]。一些作者相信其抗癫痫疗效与酮症、乙酰乙酸和/或 β -羟丁酸有关。但这不是惟一机制。丙酮可以抑制实验动物(强直-阵挛发作、典型及不典型失神发作和复杂部分性发作)癫痫发作。乙酰乙酸可对抗兴奋性神经递质谷氨酸的毒性。 β -羟丁酸结构类似 γ -氨基丁酸(GABA), 生酮饮食可以使GABA增加而具有抑制惊厥发作的作用。

KD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, 因而类似苯妥英的抗癫痫作用机制。脂肪酸也能作用于特殊细胞受体(类似激素), 最终影响细胞代谢途径和影响与神经递质合成有关的基因表达。PUFAs作为配体作用于星形胶质细胞上过氧化物酶体增殖子活化的受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPAR α), 促进生酮饮食有关酶合成, 这对氨基酸的中间代谢有重要影响, 并被认为因此改变兴奋性和抑制性神经递质表达的比例, 有利于控制惊厥发作。另外, PUFAs能作用于特别的钾通道家族, 调节细胞膜去极化, 降低神经元兴奋性。丙戊酸是一种短链脂肪酸, 能兴奋PPAR α , 可能与KD有共同的作用机制。KD使胰岛素水平减低, 导致去甲肾上腺素活性减低、多巴胺活性增加, 从而提高惊厥阈值。胰岛素也能以惊厥保护方式兴奋GABA受体, 减低细胞兴奋性, 开启ATP敏感的钾通道, 使细胞去极化。动物实验发现大鼠血浆孕烷和雄甾烷水平在生酮饮食时减低, 可能是作用机制之一。

此外, 生酮饮食还有神经保护作用。动物实验表明, 生酮饮食减少活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的形成, 增加谷胱甘肽过氧化物酶活性, 并减少兴奋性细胞因子S100B, 从而具有神经保护作用。从有关研究看, 持续酮症是提高惊厥阈值的重要因素。如果接受葡萄糖注射, 生酮饮食对惊厥的抑制作用可能在短短1h被逆转。其他可能的机制: GABA合成增加, 酸中毒, 脱水, 能量代谢状态改变, 热卡限制, 线粒体解偶联蛋白, 葡萄糖稳定效应, 体重指数稳定效应, 大脑释放丙氨酸, 海马一氧化氮水平增加等。KD的分子机制目前是研究的热点之一, 研究KD作用机制有可能开发出新的抗癫痫药, 或使KD实施更为简单。

[收稿日期]2006-11-05; [修回日期]2007-01-15

[作者简介]廖建湘,男,主任医师。主攻方向:小儿神经系统疾病。

2 疗效

对肌阵挛发作、局灶运动性发作、不典型失神、全身强直和强直-阵挛发作用生酮饮食疗法的疗效都进行了研究^[5]。总体效果33%~67%^[1]。Freeman等^[6]报道前瞻性观察150例病人生酮饮食治疗的效果,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%。约翰霍普金斯医学研究中心^[7]一项51例病人的多中心、前瞻性研究表明,1年时,40%病人发作减少超过50%。但1年时,53%病人停止治疗。1年时如果发作减少50%,则继续坚持治疗的可能性为80%,如果发作减少不足50%,则坚持治疗的机会为20%左右。韩国一项多中心前瞻性研究^[8]表明,199例病人1年时46%能坚持治疗,41%发作减少50%以上,包括25%达到无发作。17%患儿产生早期、戏剧性效果(饮食开始2周内即达到无发作),这类患儿无复杂部分性发作,很多是婴儿痉挛。Kossoff报道^[9]32例婴儿痉挛接受生酮饮食治疗(其中2例未接受过其他治疗),1年时56%仍然坚持治疗,46%发作减少90%以上,100%发作减少50%以上。

从生理的角度看,10岁以下小儿效果最好。因为这些儿童较年长儿和成人更容易产生酮症。随着年龄增大,大脑摄取和利用酮体的功能下降(小儿比成人强4~5倍)。年幼儿童比年长儿童更多依赖别人准备的饮食。令人惊奇的是,多数儿童并不在意高比例脂肪的饮食,特别是当他们自己参与挑选食物,父母解释这种特别饮食对他们的重要性^[1]。但目前缺乏针对不同类型癫痫发作的前瞻性、双盲、随机对照试验的资料。

3 副作用

常见副作用^[3,4,10]:体重不增,便秘和低血糖(禁食阶段)。偶见副作用:胃肠反应,脱水/酸中毒,血脂改变,肾结石(5%~6%),生长延迟,骨折。罕见副作用:胰腺炎、心肌病、长QT综合征、基底节损害、维生素/矿物质缺乏。

治疗开始时可能出现嗜睡期(lethargic phase),可能是酮体的镇静作用,此时应注意监测血糖,以免发生低血糖。最常见的副作用在开始期过后是胃肠道反应,包括恶心、呕吐和肠痉挛。中链三酰甘油饮食者因为其高渗透压,发生胃肠道反应机会可能高

达50%,传统饮食者发生较低。过深酮症也可能产生胃肠道反应,应予排除。严重恶心时,可给予少量橙汁以减轻酮症。少数发育严重落后的患者在合并其他疾病(如感染)时,可能发生严重代谢性酸中毒,需要住院治疗。补液时不要给葡萄糖和乳酸。少数发生肉碱缺乏症,使用丙戊酸、苯巴比妥、苯妥因或卡马西平的患者尤其应注意,因为药物也可能产生肉碱缺乏症。多药联合更易产生肉碱缺乏症。少见的副作用有:传统饮食治疗时脂肪比例过高则可能发生脂肪痢(steatorrhea);未补充维生素则可能产生视神经病;还有中性粒细胞减少。

通常生长不受影响,但有报道2例1岁以内患者半年期间身高、体重和头围没有增长。可能发生高脂血症。一项回顾性研究表明^[11],57例病人中33例病人坚持1年,其中25例身高增长减少,可能与显著酮症(尿酮80~160 mg/dL)相关($P < 0.01$)。因此,生酮饮食治疗中应定期监测药物副作用。

远期副作用还未见报道。有一项研究发现儿童时期用生酮饮食,成年后血脂正常^[1]。

4 食物-药物相互作用

乙酰唑胺应慎用,因为接受生酮饮食治疗时可能发生严重酸中毒,特别是年幼儿童。如果确实需要用,也应在生酮饮食开始时短期停药。然后待代谢适应后开始小心使用。苯巴比妥血浓度可能显著升高,产生明显镇静作用。这是因为酸中毒状态(acidotic)和苯巴比妥的低药物解离常数的负对数pKa,使苯巴比妥在中枢神经系统聚集。饮食开始时应按情况决定是否减量。

丙戊酸可能干扰酮体产生,引起肉碱缺乏症和瑞氏综合征样反应。表现为嗜睡、恶心、呕吐、肝功能衰竭和脑病。但研究表明,生酮饮食和丙戊酸合用疗效、副作用与未用者无显著差异^[12]。尽管肉碱缺乏的意义未明,当肉碱低时^[9]应补充。

为了维持酮症状态,所有饮食中的碳水化合物都应计量。即使很少量未包括在食谱内的碳水化合物都可能破坏酮症状态而导致癫痫发作复发。如果发生这种情况,应重新开始生酮饮食。儿科很多药物都是以糖浆为基础的,胶囊和片剂也含碳水化合物,但比糖浆就少得多。

生酮饮食时应补充维生素,维生素中的碳水化合物也应清楚了解,微量元素也应补充,每天补钙600~650 mg。

5 适应证

其主要适应于难治性癫痫或不能耐受药物副作用的患者。另外,家庭应该强力支持来实施生酮饮食。病人和家庭成员应与营养师密切合作制定可接受的饮食方案。一项回顾性研究表明,早开始生酮饮食(未治疗或只用一种抗癫痫药治疗)治疗癫痫患者,效果与治疗难治性癫痫效果相当^[13]。

KD 还有其他作用:行为改善,抗抑郁、自闭症、Rett 综合征,甚至可能对脑肿瘤有抑制作用。KD 可作为葡萄糖转移酶 1 缺乏症 (GLUT-1)、丙酮酸脱氢酶缺乏症的一线治疗^[14]。 β 氧化缺陷、干扰葡萄糖或酮体稳定的肝或代谢性疾病应除外。卟啉病,肉碱缺乏症,丙酮酸羧化酶缺乏症,某些免疫缺陷病,有机酸尿症,如 3-羟基-甲基-戊二酰辅酶 A 缺乏症。可以治疗的线粒体病有:磷酸果糖激酶缺乏症,呼吸链复合物 I、IV 缺乏型线粒体病。

全身性癫痫在丙戊酸治疗失败后可以考虑生酮饮食作为替代治疗,特别是伴肌阵挛的癫痫如早期肌阵挛癫痫、早期婴儿癫痫性脑病和肌阵挛失神癫痫^[3]。由于生酮饮食对肌阵挛癫痫的疗效,可以考虑作为严重癫痫性脑病包括 Lennox-Gastaut 综合征的一线治疗,因为这类疾病药物治疗效果很差。婴儿严重肌阵挛癫痫 (SMEI)、肌阵挛-站立不能癫痫和婴儿痉挛也可考虑作为一线治疗方案。从 392 个摘要中挑选 19 项满足条件的研究进行荟萃分析, Henderson 发现^[15],在 1 084 个病例中,发作减少 50% 而维持治疗相对于终止治疗的 OR (比值比, odds ratio) 为 2.25。终止治疗的原因有:发作减少不足 50% (47.0%),饮食难以接受 (16.4%),合并其他疾病和副作用 (13.2%)。全身性发作和 3 个月时发作减少 50% 以上者坚持治疗时间更长。

通常接受饮食治疗的年龄是 1~10 岁,但不排除在其他年龄患者试用。对 32 例婴儿用生酮饮食治疗,71% 能坚持治疗,19.4% 达到无发作,另外 35.5% 发作减少 50% 以上,而且 96.4% 保持与年龄相适应的生长发育^[16]。复杂部分性发作的疗效可能不如其他类型癫痫发作^[17]。不能配合的病人或家属不宜用生酮饮食治疗。

生酮饮食的疗效是逐渐出现的,多数需要数天至数周。至少维持 6 周,再评估是否有效。现主张治疗 3 个月无效时可以放弃^[3]。数月后如果效果理想,抗癫痫药可以减量(或 3 个月后再减量)。如果有效,对病人有益,或能减少抗癫痫药副作用,可以维

持 1~3 年或更长^[1]。

6 饮食开始

神经科医生评估后,营养师和家长沟通。交待饮食治疗原则,教会家长称量食物,检测尿酮。采集详细饮食史,包括孩子目前(3~7 d)的食物记录,食物偏好,忌讳,不能耐受的食物,过敏食物和通常所用饮料。传统的约翰霍普金斯医院方案(见附 1)^[3]有禁食阶段,但近来研究表明,开始阶段禁食与否、住院与否其疗效相当。而且逐渐开始增加了脂肪类食物的比例^[18],使副作用更少。没有禁食阶段的饮食比例(脂肪与碳水化合物加上蛋白质的重量比)从 1:1 开始,4 天逐渐过渡到 4:1。用升高血葡萄糖指数低的食物进行生酮饮食疗法,如小扁豆、葡萄柚、全谷物面包等,更易接受,疗效和经典生酮饮食相似^[19]。一项回顾性研究表明^[20],在门诊和住院条件下开始生酮饮食治疗,两组发作减少 50% 以上的比例分别为 62% 和 71%,门诊组副作用发生率稍高。两组病人均不常规禁食,热卡和液体摄入不受限制。其他方案:中链三酰甘油,玉米油生酮饮食,多不饱和脂肪酸补充,改良的 Atkins 饮食方案^[21]等。目前我们在中国大陆开始试用生酮饮食治疗,并已取得初步成功,但可以继续探索不同地区合适的饮食和实施方案。

7 饮食配方计算

家长学会使用电子秤,学会食物称重,精确到克。已有适合中国人饮食习惯的生酮饮食配方软件问世,可参见网站:<http://www.epilepsy.org.cn>。

附 1:约翰霍普金斯医院生酮饮食开始方案^[3]:入院前 1 d(周日):减少碳水化合物 24 h。入院前晚开始禁食,仅用无碳水化合物饮料。

第 1 天(周一):中午 12 点,继续禁食。液体限制在 60~75 mL/kg。每 6 小时检测血糖。基本化验(代谢状态,尿钙,尿肌酐,禁食时血脂,抗癫痫药血浓度)。更换成无碳水化合物药物。父母开始接受培训(饮食概览)。

第 2 天(周二):晚餐,“eggnog”奶油鸡蛋,1/3 晚餐计划热卡。晚餐后停止血糖监测。父母开始定期检测尿酮体。继续父母培训(饮食计算和称重)。

第 3 天(周三):早、午餐奶油鸡蛋,1/3 计划热卡。晚餐仍然奶油鸡蛋,2/3 计划热卡。继续家长培训(维持,监测酮症)。

第4天(周四):早、午餐 2/3 计划热卡。晚餐
全量生酮饮食。家长培训完成(疾病处理)。

第5天(周五):全量生酮饮食。检查饮食配方
和治疗方案,安排复诊。患者出院回家。

[参 考 文 献]

[1] Bainbridge JL, Gidal BE, Ryan M. The ketogenic diet[J]. Pharmacotherapy, 1999, 19(6):782-786.

[2] Kossoff EH, McGrogan JR. Worldwide use of the ketogenic diet[J]. Epilepsia, 2005, 46(2):280-289.

[3] Huffman J, Kossoff EH. State of the ketogenic diet(s) in epilepsy[J]. Curr Neurol Neurosci Reports, 2006, 6(4):332-340.

[4] Freeman J, Veggiotti P, Lanzi G, Lanzi G, Tagliabue A, Perucca E, et al. The ketogenic diet: from molecular mechanisms to clinical effects[J]. Epilepsy Res, 2006, 68(2):145-180.

[5] Vining EP. Clinical efficacy of the ketogenic diet[J]. Epilepsy Res, 1999, 37(3):181-190.

[6] Freeman J, Vining E, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly MT, et al. The efficacy of the ketogenic diet—1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children[J]. Pediatrics, 1998, 102(6):1358-1363.

[7] Vining E, Freeman J, Ballaban-Gil K, Camfield CC, Camfield PR, Holmes GL, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet[J]. Ach Neurol, 1998, 55(11):1433-1437.

[8] Kang HC, Kim YJ, Kim DW, Kim HD. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience[J]. Epilepsia, 2005, 46(2):272-279.

[9] Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining PG, Freeman JM, et al. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms[J]. Pediatrics, 2002, 109(5):780-783.

[10] Kang HC, Chung DE, Kim DW, Kim HD. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy[J]. Epilepsia, 2004, 45(9):1116-1123.

[11] Peterson SJ, Tangney CC, Pimentel-Zablah EM, Hjelmgren B, Booth G, Berry-Kravis E. Changes in growth and seizures reduc-

tion in children on the ketogenic diet as a treatment for intractable epilepsy[J]. J Am Diet Assoc, 2005, 105(5):718-725.

[12] Lyczkowski DA, Pfeifer HH, Ghosh S, Thiele EA. Safety and tolerability of the ketogenic diet in pediatric epilepsy: effects of valproate combination therapy[J]. Epilepsia, 2005, 46(9):1533-1538.

[13] Rubenstein JE, Kossoff EH, Pyzik PL, Vining EPG, McGrogan JR, Freeman JM. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy[J]. J Child Neurol, 2005, 20(1):31-34.

[14] Klepper J, Leidencker B, Bredahl R, Athanassopoulos S, Heinen F, Gertsen E, et al. Introduction of a ketogenic diet in young infants[J]. J Inher Metab Dis, 2002, 25(6):449-460.

[15] Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis[J]. J Child Neurol, 2006, 21(3):193-198.

[16] Nordli DR, Kuroda MM, Carroll J, Koenigsberger DY, Hirsch LJ, Bruner HJ, et al. Experience with the ketogenic diet in infants[J]. Pediatrics, 2001, 108(1):129-133.

[17] Than KD, Kossoff EH, Rubenstein JE, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, et al. Can you predict an immediate, complete, and sustained response to the ketogenic diet[J]. Epilepsia, 2005, 46(4):580-582.

[18] Bergqvist AG, Schall JI, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA, et al. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective, randomized clinical trial of efficacy[J]. Epilepsia, 2005, 46(11):1810-1819.

[19] Pfeifer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: A liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy[J]. Neurology, 2005, 65(11):1810-1812.

[20] Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: outpatient initiation, without fluid or caloric restrictions[J]. Pediatr Neurol, 2004, 31(3):198-202.

[21] Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. A modified atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy[J]. Epilepsia, 2006, 47(2):421-424.

(本文编辑:吉耕中)