doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.10.002

论著・临床研究

生酮饮食治疗儿童全面性发育迟缓的前瞻性研究

朱登纳　李平　王军　袁俊英　张广宇　梁疆芳
王明梅　赵云霞　安爽　马娜　马丹丹

（郑州大学第三附属医院儿童康复科 / 河南省小儿脑损伤重点实验室 /
郑州市儿童脑瘫防治重点实验室，河南 郑州　450052）

［摘要］　**目的**　观察生酮饮食（KD）对全面性发育迟缓（GDD）患儿神经行为发育、情绪和社会行为及生活能力的影响。**方法**　采用前瞻性病例对照研究，对住院的 GDD 患儿随机分为 KD 治疗组和常规治疗组，最终常规治疗组 37 例和 KD 治疗组 40 例纳入研究。两组患儿均进行综合康复训练，KD 治疗组在此基础上给予生酮饮食改良 Atkins 治疗方案。治疗前及治疗后 3、6、9 个月对两组患儿进行 Gesell 发育量表、中国幼儿情绪性及社会性发展量表（CITSEA）/Achenbach 儿童行为量表（CBCL）、婴儿－初中学生社会生活能力量表（S-M 量表）评估，比较 2 组之间神经行为发育、情绪和社会行为及生活能力的改善情况。**结果**　治疗后 3、6、9 个月两组患儿 Gesell 评分比较，在适应性、精细动作、言语 3 个能区的评分，KD 治疗组改善情况优于常规治疗组（$P<0.05$）；治疗后 3、6、9 个月两组患儿 CITSEA/CBCL 评分比较，KD 治疗组改善情况亦优于常规治疗组（$P<0.05$）；治疗后 9 个月 KD 治疗组 S-M 量表评分改善情况优于常规治疗组（$P<0.05$）。KD 治疗期间，6 例患儿出现腹泻症状，1 例出现轻度泌尿系结石。**结论**　KD 治疗可改善 GDD 患儿的神经行为发育及情绪和社会行为，且不良反应少。
［中国当代儿科杂志，2017，19（10）：1038-1043］

［关键词］　全面性发育迟缓；生酮饮食；神经行为发育；情绪和社会行为；儿童

Prospective study of ketogenic diet in treatment of children with global developmental delay

ZHU Deng-Na, LI Ping, WANG Jun, YUAN Jun-Ying, ZHANG Guang-Yu, LIANG Jiang-Fang, WANG Ming-Mei, ZHAO Yun-Xia, AN Shuang, MA Na, MA Dan-Dan. Department of Children's Rehabilitation, Third Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China (Email: zhudengna@126.com)

Abstract: Objective　To study the effect of ketogenic diet (KD) on neurobehavioral development, emotional and social behaviors, and life ability in children with global developmental delay (GDD). **Methods**　A prospective case-control study was performed for hospitalized children with GDD, who were randomly divided into KD treatment group (n=40) and conventional treatment group (n=37). The children in both groups were given comprehensive rehabilitation training, and those in the KD treatment group were given modified Atkins diet in addition to the comprehensive rehabilitation training. The children in both groups were assessed with the Gesell Developmental Scale, Chinese version of Urban Infant-Toddler Social and Emotional Assessment (CITSEA)/Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL), and Infants-Junior High School Students' Social Life Abilities Scale (S-M scale) before treatment and after 3, 6, and 9 months of treatment. The two groups were compared in terms of the improvements in neurobehavioral development, emotional and social behaviors, and social life ability. **Results**　After 3, 6, and 9 months of treatment, the KD treatment group had significantly greater improvements in the scores of the adaptive, fine motor, and language quotients of the Gesell Developmental Scale compared with the conventional treatment group ($P<0.05$); the KD treatment group had significantly greater improvements in CITSEA/CBCL scores than the conventional treatment group ($P<0.05$). The KD treatment group had a greater improvement in the score of the S-M scale after 9 months of treatment ($P<0.05$). During the KD treatment, 6 children experienced diarrhea and 1 experienced mild urinary stones. **Conclusions**　KD can improve the neurobehavioral development and behavioral and emotional behaviors in children with GDD, and it has few adverse effects.　**[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(10): 1038-1043]**

Key words: Global developmental delay; Ketogenic diet; Neurobehavioral development; Emotional and social behavior; Child

［收稿日期］2017-05-24；［接受日期］2017-08-29
［作者简介］朱登纳，男，博士，教授，主任医师。

全面性发育迟缓（global developmental delay, GDD）指在 2 个或 2 个以上发育方面明显延迟（低于正常同龄人 2 个标准差），包括大运动或精细运动、说话 / 语言、认知、社会 / 个性、日常活动能力等多个方面 [1-2]，其发病率为 1%~3%[3]。GDD 是过渡性诊断，5 岁以后多数发展成智力发育障碍，是导致儿童残疾的重要原因，且其情绪行为异常率显著高于一般人群，严重影响患儿生活质量 [4]。GDD 目前缺乏特效的治疗方法，主要以康复治疗，如作业疗法、引导式教育、语言训练、认知训练等为主，由于康复治疗时间较长、疗效不甚明显，常导致患儿家属信心不足、依从性较差等问题，治疗效果不甚乐观。

生酮饮食（ketogenic diet, KD）是一种医学监督下的高脂肪、适量蛋白质、低碳水化合物的饮食，能使机体保持慢性酮症状态，同时提供足够生长发育所需的蛋白质与热卡 [5]。KD 作为一种经济花费较低的饮食疗法已经成为目前儿童难治性癫痫的重要治疗方法，并已得到国内外学者广泛认可。本课题组前期研究也证实了 KD 添加治疗儿童难治性癫痫的有效性及安全性，同时发现其对难治性癫痫患儿神经行为及认知能力有所改善 [6]，故推测 KD 治疗对 GDD 患儿认知功能、情绪和社会行为也会有改善。本研究采用前瞻性病例对照研究，对 40 例 GDD 患儿采用改良 Atkins 饮食方案，量化分析了 KD 对 GDD 患儿治疗后 3、6、9 个月神经行为发育、情绪及社会行为和生活能力的影响，并与常规治疗组进行分析对比，现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月至 2016 年 7 月在郑州大学第三附属医院儿童康复科住院治疗的 GDD 患儿，所有患儿的诊断严格参照《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版（DSM-V）中 GDD 的诊断标准 [7]。采用随机数字表法将 84 例患儿随机分为 KD 治疗组和常规治疗组，其中 KD 治疗组 45 例，常规治疗组 39 例。研究过程中常规治疗组有 2 例分别于康复 4 个月、7 个月时失访；KD 治疗组 3 例于 KD 开始 3 个月内因明显拒食而停止 KD 治疗，2 例分别于开始 KD 后 5 个月、6 个月合并呼吸道感染而停止 KD 治疗。两组共脱落 7 例，最终 77 例纳入研究，其中常规治疗组 37 例，KD 治疗组 40 例。两组患儿的性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义，见表 1。

表 1 两组患儿一般资料

组别	例数	性别（例）		年龄（$\bar{x} \pm s$, 月）
		男	女	
常规治疗组	37	20	17	23 ± 6
KD 治疗组	40	21	19	21 ± 5
$\chi^2(t)$ 值		0.019		(0.945)
P 值		0.891		0.707

1.2 纳入和排除标准

纳入标准：（1）2016 年 1~7 月在郑州大学第三附属医院儿童康复科就诊的 GDD 患儿，符合 GDD 的诊断标准 [7]；（2）年龄 1~5 岁；（3）发育商评分为 25~54 的中重度 GDD 患儿 [8]，婴儿 – 初中学生社会生活能力量表（S-M 量表）评分标准分≤ 8 分 [9]；（4）最近 3 个月内未接受 KD 治疗；（5）患儿家属知情同意。

排除标准：（1）发热或感染性疾病活动期、剧烈呕吐；（2）患有严重消化、心血管、呼吸、肝脏、泌尿系统疾病，不适合 KD 治疗；（3）尿液有机酸检测提示患遗传代谢病；（4）有明显肢体运动障碍，或已确诊脑瘫；（5）KD 治疗前 1 个月内曾服用任何一种可引起认知改变及重要脏器损害的药物；（6）患其他任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患。

本研究已通过郑州大学第三附属医院伦理委员会批准，批准文号：2016 医伦审第（027）号。本试验已在中国临床试验注册中心注册，注册号：ChiCTR-IOR-16009650。

1.3 治疗方法

常规治疗组患儿进行综合康复训练，包括引导式教育、语言训练、感觉统合训练、作业疗法、经颅磁刺激治疗等，每天 1 次，3 周为 1 个疗程，每两疗程间隔 1 个月，共 5 个疗程。出院前给予康复指导，出院期间给予家庭康复。

KD 治疗组在常规治疗组的基础上给予改良 Atkins 饮食（采用深圳市捷利康生物科技有限公司

提供的奇酮生酮系列产品）。营养师根据患儿身高、体重等计算出其所需热量，KD 摄入计划总热量为正常同龄儿所需热量的 75%~85%。KD 治疗过程中适量补充不含乳糖或蔗糖钙剂、多种微量元素、维生素及枸橼酸钾等。于 KD 治疗前及治疗后 3、6、9 个月，由专门接受过培训的身高和体重评定医师、神经行为评定医师、情绪行为评定医师、生活能力评定医师各一人，在不知道分组情况下，分别对患儿进行身高和体重测量、Gesell 发育量表评估、中国幼儿情绪性及社会性发展量表（CITSEA）/Achenbach 儿童行为量表（CBCL）评估、S-M 量表评估，并进行肝功能、肾功能、心功能、血脂、泌尿系统彩超检查，以评估疗效及监测不良反应。

1.4 随访

KD 治疗组需每周检测 1 次血酮、血糖，营养师每周 1 次随访以上情况并根据患儿具体情况调整饮食。2 组患儿于治疗后 1、3、6、9 个月进行肝功能、肾功能、心功能、血脂、泌尿系统彩超检查，于治疗后 3、6、9 个月进行疗效评估。

1.5 疗效评估

（1）神经行为发育评估：采用 Gesell 发育量表中文修订版，包括大运动（GM）、精细动作（FM）、适应性（AD）、语言（L）、个人－社交（PS）5 项指标。2 组患儿于治疗前及治疗后 3、6、9 个月进行比较，评价总发育商，以发育商作为发育迟缓程度的评估标准，并根据发育商提高情况评定治疗效果。

（2）情绪和社会行为评估：0~3 岁患儿采用 CITSEA 量表，4~5 岁患儿采用 CBCL 行为量表。主要从两个维度进行比较：问题维度，T 分 >63 分为阳性；能力维度，T 分 <37 分为阳性 [10-11]。

（3）适应行为评估：采用 S-M 量表，评定内容包括 6 个方面，测定原始分后结合实际年龄换算为标准分。生活能力评定等级：①正常或正常以上：标准分≥ 10 分；②边缘水平：标准分 9 分；③轻度异常：标准分 8 分；④中度异常：标准分 7 分；⑤重度异常：标准分 6 分；⑥极重度异常：标准分≤ 5 分 [9,12]。

1.6 统计学分析

数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计数资料以例数表示，组间比较采用 χ^2 检验；正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较采用成组 t 检验，不符合正态分布的资料以中位数（四分位数间距）[$P_{50}(P_{25}, P_{75})$] 表示，组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验；多个不同时间点比较采用重复测量的方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Gesell 发育量表各能区评分比较

2.1.1 2 组患儿各时间点适应性评分的比较 2 组患儿治疗前适应性评分差异无统计学意义（t=–0.653，P=0.943）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=18.920，P<0.001）；2 组在提高适应性评分方面差异有统计学意义（F=4.065，P=0.049），显示 KD 组优于常规治疗组；分组因素与时间因素有交互作用（F=18.595，P<0.001）。见表 2。

表 2 两组各时间点适应性评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	44 ± 13	42 ± 14	43 ± 14	44 ± 13
KD 治疗组	40	46 ± 13	49 ± 13	52 ± 13	55 ± 13

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=18.920，P<0.001）；分组因素差异（F=4.065，P=0.049）；时间因素与分组因素有交互作用（F=18.595，P<0.001）。

2.1.2 2 组患儿各时间点大运动评分的比较 2 组患儿治疗前大运动评分差异无统计学意义（t=–0.256，P=0.539）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=16.617，P<0.001）；2 组在提高大运动评分方面差异无统计学意义（F=1.975，P=0.166）；分组因素与时间因素有交互作用（F=14.310，P<0.001）。见表 3。

表 3 两组各时间点大运动评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	45 ± 13	44 ± 13	43 ± 14	45 ± 12
KD 治疗组	40	46 ± 12	48 ± 13	50 ± 12	54 ± 13

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=16.617，P<0.001）；分组因素差异无统计学意义（F=1.975，P=0.166）；时间因素与分组因素有交互作用（F=14.310，P<0.001）。

2.1.3 2 组患儿各时间点精细动作评分的比较

2 组患儿治疗前精细动作评分差异无统计学意义（t=–0.874，P=0.811）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=21.002，P<0.001）；2 组在提高精细动作评分方面差异有统计学意义（F=4.065，P=0.049），显示 KD 组优于常规治疗组；分组因素与时间因素有交互作用（F=17.658，P<0.001）。见表 4。

表 4 两组各时间点精细动作评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	42 ± 12	41 ± 12	41 ± 12	42 ± 12
KD 治疗组	40	45 ± 12	46 ± 12	49 ± 12	53 ± 12

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=21.002，P<0.001）；分组因素差异（F=4.065，P=0.049）；时间因素与分组因素有交互作用（F=17.658，P<0.001）。

2.1.4 2 组患儿各时间点语言评分的比较

2 组患儿治疗前语言评分差异无统计学意义（t=–0.787，P=0.371）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=19.636，P<0.001）；2 组在提高语言评分方面差异有统计学意义（F=4.100，P=0.048），显示 KD 组优于常规治疗组；分组因素与时间因素有交互作用（F=21.850，P<0.001）。见表 5。

表 5 两组患儿各时间点语言评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	39 ± 12	38 ± 11	38 ± 11	39 ± 12
KD 治疗组	40	42 ± 14	44 ± 14	47 ± 14	50 ± 15

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=19.636，P<0.001）；分组因素差异（F=4.100，P=0.048）；时间因素与分组因素有交互作用（F=21.850，P<0.001）。

2.1.5 2 组患儿各时间点个人－社交评分的比较

2 组患儿治疗前个人－社交评分差异无统计学意义（t=–0.465，P=0.743）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=13.705，P<0.001）；2 组在提高个人－社交评分方面差异无统计学意义（F=2.885，P=0.096）；分组因素与时间因素有交互作用（F=9.996，P<0.001）。见表 6。

表 6 两组各时间点个人－社交评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	45 ± 13	43 ± 14	44 ± 14	45 ± 13
KD 治疗组	40	46 ± 13	49 ± 13	52 ± 13	55 ± 13

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=13.705，P<0.001）；分组因素差异无统计学意义（F=2.885，P=0.096）；时间因素与分组因素有交互作用（F=9.996，P<0.001）。

2.1.6 2 组患儿各时间点总发育商评分的比较

2 组患儿治疗前总发育商评分差异无统计学意义（t=–0.717，P=0.970）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=14.797，P<0.001）；2 组在提高总发育商评分方面差异有统计学意义（F=4.360，P=0.042），显示 KD 组优于常规治疗组；分组因素与时间因素有交互作用（F=23.670，P<0.001）。见表 7。

表 7 两组各时间点总发育商评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	215 ± 61	210 ± 60	210 ± 61	211 ± 56
KD 治疗组	40	228 ± 62	238 ± 62	250 ± 61	271 ± 62

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=14.797，P<0.001）；分组因素差异（F=4.360，P=0.042）；时间因素与分组因素有交互作用（F=23.670，P<0.001）。

2.2 CITSEA/CBCL 量表评分比较

2.2.1 2 组患儿各时间点问题维度评分的比较

2 组患儿治疗前问题维度评分差异无统计学意义（t=–0.953，P=0.929）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=13.999，P<0.001）；2 组在降低问题维度评分方面差异有统计学意义（F=4.112，P=0.048），显示 KD 组优于常规治疗组；分组因素与时间因素有交互作用（F=8.272，P<0.001）。见表 8。

表 8 两组各时间点问题维度评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	67 ± 3	68 ± 7	68 ± 5	67 ± 5
KD 治疗组	40	68 ± 3	66 ± 7	64 ± 6	62 ± 6

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=13.999，P<0.001）；分组因素差异（F=4.112，P=0.048）；时间因素与分组因素有交互作用（F=8.272，P<0.001）。

2.2.2 2 组患儿各时间点能力维度评分的比较

2 组患儿治疗前能力维度评分差异无统计学意义（t=–1.289，P=0.846）；不同测量时间的效应差异有统计学意义（F=11.971，P<0.001）；2 组在提高能力维度评分方面差异有统计学意义（F=5.346，P=0.025），显示 KD 组优于常规治疗组；分组因素与时间因素有交互作用（F=5.080，P<0.001）。见表 9。

表 9 两组各时间点能力维度评分的比较 （$\bar{x} \pm s$，分）

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	30 ± 4	29 ± 4	31 ± 5	32 ± 5
KD 治疗组	40	31 ± 4	32 ± 4	33 ± 4	36 ± 3

注：重复测量资料方差分析显示了时间因素差异（F=11.971，P<0.001）；分组因素差异（F=5.346，P=0.025）；时间因素与分组因素有交互作用（F=5.080，P<0.001）。

2.3 2 组患儿各时间点 S-M 量表评分的比较

2 组患儿治疗前 S-M 量表评分差异无统计学意义（Z=–0.222，P=0.824）；治疗后 3、6 个月两组患儿 S-M 量表评分比较，两组评分改善度相当（P>0.05），而治疗后 9 个月 KD 治疗组改善情况优于常规治疗组 (P<0.05)。见表 10。

表 10 两组各时间点 S-M 量表评分的比较

[P_{50}（P_{25}, P_{75}），分]

组别	例数	治疗前	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月	治疗后 9 个月
常规治疗组	37	6(6,7)	7(6,7)	7(6,6)	6(6,8)
KD 治疗组	40	6(6,8)	6(6,6)	7(6,9)	7(7,10)
Z 值		–0.222	–0.030	–1.522	–2.199
P 值		0.824	0.976	0.128	0.028

2.4 KD 的安全性

KD 治疗期间，有 6 例患儿前期出现腹泻症状，经缓慢调整饮食结构、对症支持治疗后腹泻缓解。1 例出现轻度泌尿系结石，及时服用枸橼酸制剂后缓解。

3 讨论

KD 是一种高脂肪、低碳水化合物和适量蛋白质的饮食，模拟人体饥饿状态 [13]。1921 年 Wilder 首次采用 KD 治疗难治性癫痫，至今已有近百年历史，大量研究证实了其治疗难治性癫痫的安全性及有效性 [14-16]。改良 Atkins 饮食方案无需禁食，不限制蛋白和脂肪，不限制能量和水的摄入，而葡萄糖的摄入量与传统 KD 相当，即脂肪 /（蛋白质 + 碳水化合物）的比值约为 2∶1，其疗效与经典 KD 相当，依从性和耐受性均较经典 KD 好 [17]。

Wu 等 [18] 研究发现，KD 通过改变机体代谢机制和影响神经元的兴奋性，不仅减少难治性癫痫患儿癫痫发作频率，同时也改善了其神经行为及认知功能。本课题组在前期研究中对 78 例 KD 添加治疗的难治性癫痫患儿进行神经行为发育评估，发现神经行为发育改善明显 [19-20]。本研究采用 Gesell 发育评定量表对 2 组 GDD 患儿治疗前及治疗后 3、6、9 个月进行评估，显示 KD 治疗组在适应性、精细动作、语言 3 个能区及总发育商评分提高方面优于常规治疗组，说明 KD 治疗对于 GDD 患儿的整体神经行为发育改善显著。

国外多项研究报道，KD 治疗不仅能提高难治性癫痫患儿的认知功能，并可矫正患儿的异常情绪和行为 [21-23]。徐文成等 [24] 研究报道 KD 治疗能明显改善难治性癫痫患儿的情绪和社会行为。本研究采用 CITSEA/CBCL 量表对 2 组患儿情绪和社会行为进行评估，2 个量表有共同的评估领域和内容 [25]，治疗后 3、6、9 个月，KD 治疗组能力维度和问题维度均较常规治疗组改善明显，提示 KD 治疗可以提高 GDD 患儿解决问题的能力并减少不良行为。

本研究采用 S-M 量表对 2 组患儿社会生活能力进行评估，2 组患儿治疗后 3、6 个月改善相当，治疗后 9 个月 KD 治疗组较常规治疗组改善更明显，提示 KD 治疗时间越长患儿社会生活能力改善越明显。

由于 KD 治疗改变了患儿的饮食结构，并且胃肠道对高脂肪饮食不适应，治疗期间可出现呕吐、腹泻、泌尿系结石、低蛋白血症等不良反应。腹泻、呕吐等暂时性并发症经缓慢调整饮食结构、对症支持处理可缓解。对于长期不良反应，如泌尿系结石，可在 KD 治疗早期适量钾盐碱化尿液，可有效预防 [26]。Numis 等 [27] 研究表明，KD 对生长发育并无明显影响。本课题组在前期研究中对 42 例 KD 添加治疗的难治性癫痫患儿进行身高、体重

评估，也发现 KD 添加治疗对其生长发育情况无明显影响 [19]。本研究 KD 治疗过程中不良反应较少，可能是由于改良 Atkins 饮食与正常饮食结构接近，患儿耐受性较传统 KD 好 [28]。因此，对于 GDD 患儿来说 KD 治疗是一种安全性较高的治疗方法。

本研究未将 1 岁以内 GDD 患儿及轻度、极重度 GDD 患儿纳入研究，考虑 1 岁以内患儿胃肠道发育未完善，对 KD 治疗耐受性差，而轻度、极重度患儿 / 家属依从性较差。

综上，KD 治疗可改善 GDD 患儿的神经行为发育，治疗时间越长，神经行为发育改善越明显，且对患儿情绪和社会行为也有明显改善作用，不良反应少，较为安全。由于本研究样本量较少，随访时间较短，可能不足以全面反映 KD 治疗对 GDD 患儿的影响，下一步我们将扩大样本量，进行长期随访，并对 KD 治疗的安全性全面评估，更为深入、全面地了解 KD 对儿童 GDD 的影响，为 KD 治疗 GDD 提供更多的临床依据。

[参 考 文 献]

[1] Jimenez-Gomez A, Standridge SM. A refined approach to evaluating global developmental delay for the international medical community[J]. Pediatr Neurol, 2014, 51(2): 198-206.

[2] Papazoglou A, Jacobson LA, McCabe M, et al. To ID or not to ID? Changes in classification rates of intellectual disability using DSM-5[J]. Intellect Dev Disabil, 2014, 52(3): 165-174.

[3] Flore LA, Milunsky JM. Updates in the genetic evaluation of the child with global developmental delay or intellectual disability[J]. Semin Pediatr Neurol, 2012, 19(4): 173-180.

[4] Lecavalier L. Behavioral and emotional problems in young people with pervasive developmental disorders: relative prevalence, effects of subject characteristics, and empirical classification [J]. J Autism Dev Disord, 2006, 36(8): 1101-1114.

[5] Sharma S, Sankhyan N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet for treatment of refractory childhood epilepsy: a randomized controlled trial[J]. Epilepsia, 2013, 54(3): 481-486.

[6] Zhu D, Wang M, Wang J, et al. Ketogenic diet effects on neurobehavioral development of children with intractable epilepsy: A prospective study[J]. Epilepsy Behav, 2016, 55: 87-91.

[7] American Psychiatric Association. Diagonstic and Statistical Manual of Mental Disorders: Fifth Edition[M]. Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2013.

[8] 杨玉凤 . 儿童发育行为心理评定量表 [M]. 北京 : 人民卫生出版社 , 2016: 70-72.

[9] 左启华 , 张臻祥 . 婴儿 – 初中生社会生活能力量表指导手册 [M]. 北京 : 北京医科大学 , 1988: 1-22.

[10] Jianduan Z, Huishan W, Shuhua S, et al. Reliability and validity of standardized Chinese version of Urban Infant-Toddler Social and Emotional Assessment[J]. Early Hum Dev, 2009, 85(5): 331-336.

[11] Bianchi V, Brambilla P, Garzitto M, et al. Latent classes of emotional and behavioural problems in epidemiological and referred samples and their relations to DSM-IV diagnoses[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2017, 26(5): 549-557.

[12] 刘松怀 , 梁志锋 , 洪晔 , 等 . 169 例脑瘫患儿的智力及适应行为分析 [J]. 中国康复理论与实践 , 2010, 16(12): 1180-1182.

[13] Chen W, Kossoff EH. Long-term follow-up of children treated with the modified Atkins diet[J]. J Child Neurol, 2012, 27(6): 754-758.

[14] 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.

[15] Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic success of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: a meta-analysis[J]. Iran J Pediatr, 2013, 23(6): 613-620.

[16] Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy[J]. Pediatrics, 2000, 105(4): E46.

[17] Kossoff EH, Dorward JL. The modified Atkins diet[J]. Epilepsia, 2008, 49(Suppl 8): 37-41.

[18] Wu YJ, Zhang LM, Chai YM, et al. Six-month efficacy of the Ketogenic diet is predicted after 3 months and is unrelated to clinical variables[J]. Epilepsy Behav, 2016, 55: 165-169.

[19] 朱登纳 , 谢蒙蒙 , 王军 , 等 . 生酮饮食添加治疗难治性癫痫 36 例 [J]. 中华实用儿科临床杂志 , 2014, 29(19): 1483-1487.

[20] 朱登纳 , 王明梅 , 王军 , 等 . 生酮饮食添加治疗儿童难治性癫痫的临床观察 [J]. 郑州大学学报（医学版）, 2016, 51(1): 80-84.

[21] 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.

[22] Nordli DR, Kuroda MM, Carroll J, et al. Experience with the ketogenic diet in infants[J]. Pediatrics, 2001, 108(1): 129-133.

[23] 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.

[24] 徐文成 , 陶玺宸 , 周自云 , 等 . 生酮饮食对难治性癫痫患儿情绪和社会行为的影响 [J]. 安徽医学 , 2015, 36(7): 777-779.

[25] Visser JC, Smeekens S, Rommelse N, et al. Assessment of psychopathology in 2- to 5-year-olds: Applying the Infant-Toddler Social Emotional Assessment[J]. Infant Ment Health J, 2010, 31(6): 611-629.

[26] 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.

[27] Numis AL, Yellen MB, Chu-Shore CJ, et al. The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms[J]. Epilepsy Res, 2011, 96(1-2): 172-175.

[28] Kim JA, Yoon JR, Lee EJ, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy[J]. Epilepsia, 2016, 57(1): 51-58.

（本文编辑：邓芳明）