

论著·临床研究

生酮饮食对难治性癫痫患儿脂类代谢水平的影响

陈慧 陈燕惠 刘玲 王勇

(福建医科大学附属协和医院儿内科, 福建 福州 350001)

[摘要] **目的** 研究生酮饮食(KD)对难治性癫痫患儿脂类代谢的影响,并通过血脂的变化评估经KD治疗的患儿发生动脉粥样硬化的风险。**方法** 收集2013~2017年行KD治疗的47例难治性癫痫患儿的临床资料,检测患儿治疗前及治疗3个月后的血脂水平,包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL);计算LDL/HDL比值、动脉硬化指数(AI)、血浆致动脉硬化指数(AIP)和血脂综合指数(LCI),来评估动脉粥样硬化的风险。**结果** KD治疗3个月后,患儿TG、TC水平较治疗前轻度升高,HDL水平较治疗前略有下降,但差异均无统计学意义($P>0.05$);患儿LDL水平在KD治疗3个月后明显高于治疗前($P<0.05$)。KD治疗3个月后,患儿LDL/HDL比值、AI、AIP和LCI数值与治疗前相比均有上升,但仅LDL/HDL比值在患儿治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** KD治疗会引起LDL水平升高,动脉粥样硬化指标LDL/HDL比值升高,提示KD治疗可能会增加动脉粥样硬化发生风险。

[中国当代儿科杂志, 2019, 21(5): 450-453]

[关键词] 难治性癫痫; 生酮饮食; 血脂异常; 动脉粥样硬化; 儿童

Effects of ketogenic diet on lipid metabolism in children with intractable epilepsy

CHEN Hui, CHEN Yan-Hui, LIU Ling, WANG Yong. Department of Pediatrics, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China (Chen Y-H, Email: yanhui_0655@126.com)

Abstract: Objective To study the effects of ketogenic diet (KD) on lipid metabolism in children with intractable epilepsy and the risk of atherosclerosis in children treated with KD assessed by changes in lipid profile. **Methods** The clinical data of 47 children with intractable epilepsy from 2013 to 2017 were collected. Blood lipid levels including triglycerides (TG), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), were detected before and 3 months after KD treatment. LDL/HDL ratio, arterial stiffness index (AI), atherogenic index of plasma (AIP) and lipid comprehensive index (LCI) were calculated to assess the risk of atherosclerosis. **Results** After 3 months of KD treatment, the TG and TC levels were slightly higher than those before treatment, and the HDL levels were slightly lower than those before treatment, but the differences were not statistically significant ($P>0.05$). The LDL levels of the children after 3 months of KD treatment were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$). After 3 months of KD treatment, the LDL/HDL ratio and AI, AIP and LCI levels of the children were increased compared with those before treatment, but only the increase of the LDL/HDL ratio was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** KD treatment may lead to increase in LDL level and LDL/HDL ratio, suggesting that KD treatment may increase the risk of atherosclerosis. [Chin J Contemp Pediatr, 2019, 21(5): 450-453]

Key words: Intractable epilepsy; Ketogenic diet; Dyslipidemias; Atherosclerosis; Child

生酮饮食(ketogenic diet, KD)是指含高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质和其他营养素的饮食配方。自从上个世纪20年代KD被首次应用于癫痫治疗,就已经被证明是一种有效的疗法。但随

着新的抗癫痫药的出现,人们对相对复杂、昂贵的KD的兴趣开始减低。然而近年来,尽管各种新型抗癫痫药的不断问世,但难治性癫痫的比例始终在30%左右,于是KD作为一种有效的疗法又

[收稿日期] 2018-10-17; [接受日期] 2019-03-25

[基金项目] 福建省卫计委青年项目(2014-1-41)。

[作者简介] 陈慧,女,硕士,主治医师。

[通信作者] 陈燕惠,女,主任医师。Email: yanhui_0655@126.com。

重新得到了人们的重视。国内外的多项研究均显示KD对癫痫有较好的疗效^[1-2]。但KD本身也存在一定的副作用,引起血脂升高就是其中较为常见的一种副作用,我国一项大型多中心的研究显示KD进行中高脂血症的发生率为5.7%^[2]。高脂血症是动脉粥样硬化的危险因素,那么KD治疗会不会对动脉粥样硬化产生影响也是我们需要关注的。本研究收集了2013~2017年在我院儿科行KD治疗的47例患儿的临床资料,就KD对儿童脂类代谢产生的影响进行研究,并通过血脂的变化评估经KD治疗的患儿发生动脉粥样硬化的风险。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2013~2017年在我院儿科行KD治疗的难治性癫痫患儿共47例为研究对象。难治性癫痫诊断标准为:至少使用过两种一线抗癫痫药物正规治疗无效的癫痫,血药浓度在有效范围并且达到稳态,仍然不能控制且每月至少发作4次以上,严重影响日常生活,并且无进行性中枢神经系统疾病或占位性病变^[2]。所有研究对象均符合难治性癫痫诊断标准,且治疗前均排除了代谢性疾病及其他KD的禁忌症,血脂均处于正常范围。其中男33例,女14例,年龄范围5个月至11岁,平均年龄 2.8 ± 2.2 岁。本研究获得医院医学伦理委员会批准和患儿监护人知情同意。

1.2 KD方案

按照经典KD治疗方案:最初禁食,监测生命体征及血酮、血糖,若血糖低于2.2 mmol/L或出现低血糖症状,口服30 mL橙汁,继续监测血糖。当血酮达到2 mmol/L,开始KD治疗。营养师根据患儿身高、体重计算出所需能量,按照理想体重和身高的能量需要量的75%~85%,给予脂肪:(蛋白质+碳水化合物)为4:1的特殊KD,定时监测血糖和血酮。KD治疗期间需补充多种维生素、微量元素、钙剂、肉碱等。

1.3 观察指标

记录KD开始前患儿的血脂水平,包括甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)和低密度脂蛋白(low-density

lipoprotein, LDL);KD开展后3个月时复查血脂,了解患儿脂类代谢的变化;并利用原始血脂数据计算出4种临床上用来评估动脉粥样硬化风险的指数:LDL/HDL比值^[3]、动脉硬化指数(arterial stiffness index, AI)、血浆致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)和血脂综合指数(lipid comprehensive index, LCI)。

各项评估指标计算公式:(1) $AI = (TC - HDL) / HDL$ ^[4];(2) $AIP = \log(TG / HDL)$ ^[5];(3) $LCI = TC \times TG \times LDL / HDL$ ^[6]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量方差分析评价不同时间点同一指标的差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD持续时间

47例患儿中,持续KD达3个月的有30例,3个月保留率为64%,退出KD治疗的原因主要是疗效差和依从性差。

2.2 KD治疗前后患儿血脂水平的变化

30例难治性癫痫患儿经KD治疗3个月后,患儿的TG、TC水平较治疗前升高,HDL水平较治疗前略有下降,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。患儿LDL水平在KD治疗3个月后较治疗前显著升高($P < 0.05$)。见表1。

表1 KD治疗前后各项血脂水平的比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 治疗时间 | n | TG | TC | HDL | LDL |
|--------|----|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| 治疗前 | 30 | 1.0 ± 0.4 | 4.4 ± 1.0 | 1.27 ± 0.27 | 2.8 ± 0.9 |
| 治疗3个月后 | 30 | 1.2 ± 0.6 | 5.0 ± 1.6 | 1.17 ± 0.30 | 3.5 ± 1.4 |
| F值 | | 1.08 | 2.71 | 1.36 | 5.50 |
| P值 | | 0.32 | 0.12 | 0.26 | 0.03 |

注:[TG]甘油三酯;[TC]总胆固醇;[HDL]高密度脂蛋白;[LDL]低密度脂蛋白。

2.3 KD治疗前后患儿动脉粥样硬化评估指数变化

KD治疗3个月后,患儿LDL/HDL比值、AI、AIP和LCI数值与治疗前相比均有上升,但仅LDL/HDL比值在治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表2 KD治疗3个月前后各项动脉粥样硬化
评估指数的变化 ($\bar{x} \pm s$)

| 治疗时间 | n | LDL/HDL | AI | AIP | LCI |
|--------|----|-----------|-----------|--------------|-------------|
| 治疗前 | 30 | 2.3 ± 0.8 | 2.6 ± 1.0 | -0.14 ± 0.24 | 11.1 ± 8.8 |
| 治疗3个月后 | 30 | 3.0 ± 1.1 | 3.4 ± 1.3 | -0.04 ± 0.28 | 19.5 ± 18.9 |
| F值 | | 5.65 | 3.65 | 1.29 | 2.53 |
| P值 | | 0.03 | 0.07 | 0.27 | 0.13 |

注: [HDL] 高密度脂蛋白; [LDL] 低密度脂蛋白; [AI] 动脉硬化指数; [AIP] 血浆致动脉硬化指数; [LCI] 血脂综合指数。

3 讨论

KD临床用于治疗癫痫已近百年,虽然疗效显著,但其抗癫痫作用机制尚未十分明确。早期研究认为酮体是KD发挥抗癫痫作用的关键物质。KD利用高脂、低碳水化合物和适当蛋白质的饮食模式,模拟了人体饥饿的状态,利用脂肪代谢产生的酮体作为大脑的能量供给,降低了大脑的兴奋性,从而起到抗惊厥作用^[7]。然而,近期一些研究挑战了酮体的中心作用,认为是KD中的中链脂肪酸直接抑制AMPA受体,并通过线粒体改变细胞能量代谢,从而阻止癫痫发作并提高癫痫发作的阈值^[8]。

近年来,KD日益引起人们的重视,不仅广泛用于各种原发或继发的难治性癫痫^[9-11],也可应用于其他神经系统疾病(如自闭症、胶质瘤)^[12-13]和非神经系统疾病(如肥胖症)^[14]。目前国外还有KD用于精神分裂症动物模型的研究^[15]。KD虽然作为一种行之有效的治疗方法在临床推广,但也存在不容忽视的副作用,高脂血症就是一种常见的副作用。

本研究显示KD治疗3个月的保有率为64%,这与国内大型多中心的研究相仿^[2]。在进行KD治疗3个月后,TG和TC的水平较治疗前有轻度的上升,但差异没有统计学意义。KD治疗需要摄入大量脂类,脂类代谢产生大量的乙酰CoA,乙酰CoA既是合成酮体的原料,也是胆固醇的合成原料,因此在KD治疗期间,胆固醇的合成可能会增多。本研究观察到KD治疗后3个月,虽然没有发现TC水平有统计学意义的升高,但TC水平在更长时间的KD治疗后是否会出现具有统计学意义的升高,这点有待进一步的研究证实。

本研究还分析了HDL和LDL两种脂蛋白水平

的变化。HDL水平在KD治疗后略有下降,但差异无统计学意义;而LDL水平在KD治疗3个月后升高,比起治疗前差异有统计学意义。LDL被认为是一种促进动脉粥样硬化进程的脂蛋白,氧化的LDL可以引起血管内皮功能障碍和屏障破坏,是动脉粥样硬化发生的重要环节,LDL的水平与冠心病、脑卒中等心脑血管疾病密切相关,有脑血管病史的病人被要求严格控制LDL的水平。而HDL可将沉积在血管壁的胆固醇转运到肝脏内进行代谢,促进组织细胞内胆固醇的清除,被认为具有抗动脉粥样硬化的作用。本研究显示KD可以导致促动脉粥样硬化脂蛋白增加,并存在使抗动脉粥样硬化脂蛋白减少的可能,提示KD可能增加动脉粥样硬化的风险。

本研究显示,KD治疗会引起促动脉粥样硬化的脂蛋白LDL水平升高,为了进一步评估这种脂质代谢异常对动脉粥样硬化的影响,本研究中还采用了LDL/HDL比值、AI、AIP和LCI这4种指标来评估KD导致动脉粥样硬化的风险。这4种指标利用原始的血脂指标进行综合计算,比单一的血脂指标能更准确地评估动脉粥样硬化的风险。经过3个月的KD治疗,4种指标都出现了不同程度的升高,其中LDL/HDL比值出现了具有统计学意义的升高,如果延长观察时间,其余三项指标是否能出现具有统计学意义的升高有待进一步研究证实。本研究结果说明KD治疗可能增加动脉粥样硬化的风险。这与国外的一些研究是相符合的。国外有研究指出KD会影响脂蛋白的大小和表型,可能会促进动脉粥样硬化进程、增加心脑血管疾病发生风险^[16-17]。

虽然从短期的研究看来KD有促进动脉粥样硬化的风险,但其更长远的致病效应需进一步研究证实。国外有研究显示葡萄糖转运蛋白1缺乏症患者长期进行KD治疗,血脂异常在3~5年内会消失,随访10年未发现心血管疾病发生的风险增加^[18],但这个研究的样本量较少,仅10人参加了研究,因此需要更大样本量的长期研究。

另外,可以尝试对KD的配比构成进行调整,来降低LDL的水平、改善脂蛋白的表型。比如减少饱和脂肪酸的摄入,增加不饱和脂肪酸的摄入,稍微提高碳水化合物的摄入,增加膳食纤维的摄入,我们期望通过这些措施能降低LDL水平,减

少动脉粥样硬化的风险，但这些需要通过大量精密的研究来证实。为了给那些需要KD治疗的孩子一个更好的未来，这些研究是必须的。

[参 考 文 献]

- [1] Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11: CD001903.
- [2] 中华医学会儿科学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.
- [3] Fujihara K, Suzuki H, Sato A, et al. Carotid artery plaque and LDL-to-HDL cholesterol ratio predict atherosclerotic status in coronary arteries in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(5): 452-464.
- [4] 耿松, 李华, 段志英, 等. SYNTAX 评分与动脉粥样硬化指数、血脂的相关性研究 [J]. *临床内科杂志*, 2016, 33(5): 330-332.
- [5] Cai G, Shi G, Xue S, et al. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(37): e8058.
- [6] 胡莉华, 靳志涛, 张丽娟, 等. 血脂指标与冠状动脉病变程度的相关性研究 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 8(3): 323-325.
- [7] Aimee F, Leigh C, Deepak K. The ketogenic diet: a practical guide for pediatricians[J]. *Pediatr Ann*, 2016, 45(12): e446-e450.
- [8] Augustin K, Khabbush A, Williams S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 84-93.
- [9] Pasca L, Caraballo RH, De Giorgis V, et al. Ketogenic diet use in children with intractable epilepsy secondary to malformations of cortical development: a two-centre experience[J]. *Seizure*, 2018, 57: 34-37.
- [10] Ismayilova N, Leung MA, Kumar R, et al. Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy[J]. *Seizure*, 2018, 57: 5-7.
- [11] Villaluz MM, Lomax LB, Jadhav T, et al. The ketogenic diet is effective for refractory epilepsy associated with acquired structural epileptic encephalopathy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2018, 60(7): 718-723.
- [12] Rashidy O, Baz F, Gendy Y, et al. Ketogenic diet versus gluten free casein free diet in autistic children: a case-control study[J]. *Metab Brain Dis*, 2017, 32(6): 1935-1941.
- [13] Elles J, Roel E, Joanne F, et al. Ketogenic diet treatment in recurrent diffuse intrinsic pontine glioma in children: a safety and feasibility study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 28: e27561.
- [14] Cannataro R, Perri M, Gallelli L, et al. Ketogenic diet acts on body remodeling and microRNAs expression profile[J]. *Microna*, 2019, 8(2): 116-126.
- [15] Kraeuter AK, Buuse M, Sarnyai Z. Ketogenic diet prevents impaired prepulse inhibition of startle in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018. doi: 10.1016/j.schres.2018.11.011. [Epub ahead of print].
- [16] Azevedo de Lima P, Baldini Prudêncio M, Murakami DK, et al. Effect of classic ketogenic diet treatment on lipoprotein subfractions in children and adolescents with refractory epilepsy[J]. *Nutrition*, 2017, 33: 271-277.
- [17] Lima PA, de Brito Sampaio LP, Damasceno NR. Ketogenic diet in epileptic children: impact on lipoproteins and oxidative stress[J]. *Nutr Neurosci*, 2015, 18(8): 337-344.
- [18] Heussinger N, Della Marina A, Beyerlein A, et al. 10 patients, 10 years — long term follow-up of cardiovascular risk factors in Glut1 deficiency treated with ketogenic diet therapies: a prospective, multicenter case series[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A): 2246-2251.

(本文编辑: 万静)