

裴陈琳, 鲁丁强, 庞广昌. 生酮饮食(KD)在临床营养辅助治疗中的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(16): 467-475. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080071

PEI Chenlin, LU Dingqiang, PANG Guangchang. Research Progress of Ketogenic Diet (KD) in Clinical Nutritional Adjuvant Therapy[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(16): 467-475. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080071

· 专题综述 ·

生酮饮食 (KD) 在临床营养辅助治疗中的研究进展

裴陈琳¹, 鲁丁强^{1,2,*}, 庞广昌^{1,2,*}

(1. 天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134;

2. 天津市食品生物技术重点实验室, 天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134)

摘要:随着社会的发展和许多慢性代谢疾病发病率的不断上升, 生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 作为潜在的临床营养辅助治疗方法, 受到人们越来越多的重视。目前, 对糖代谢具有调节作用的生酮饮食辅助干预疗法在临床上的应用越来越多, 并且取得了积极的结果。本文概括了酮病生理学、生酮饮食的基础及安全性, 从代谢的角度重点介绍了生酮饮食在顽固性癫痫病和几种具有代表性的慢性代谢疾病: 肥胖、糖尿病和癌症预防及辅助治疗中的临床应用研究进展, 以期为我国临床营养辅助医疗的发展提供参考思路。

关键词:生酮饮食 (KD), 临床辅助治疗, 顽固性癫痫病, 肥胖, 糖尿病, 癌症

中图分类号: R459.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)16-0467-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021080071



本文网刊:

Research Progress of Ketogenic Diet (KD) in Clinical Nutritional Adjuvant Therapy

PEI Chenlin¹, LU Dingqiang^{1,2,*}, PANG Guangchang^{1,2,*}

(1. School of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China;

2. Tianjin Key Laboratory of Food Biotechnology, School of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

Abstract: With the development of society and the increasing incidence of many chronic metabolic diseases, ketogenic diet(KD) has been paid more and more attention as a potential, clinical and nutritional adjuvant therapy. At present, there are an increasing number of clinical applications of ketogenic diet as an adjuvant intervention therapy which has a regulating effect on glucose metabolism and has achieved positive results. In this paper, the physiology of ketosis, the basis and safety of ketogenic diet are summarized. From the perspective of metabolism, the advances of the clinical application research of ketogenic diet in the prevention and adjuvant treatment of intractable epilepsy and several representative chronic metabolic diseases such as obesity, diabetes and cancer are introduced, which provides reference ideas for the development of clinical nutrition assisted medical treatment in China.

Key words: ketogenic diet(KD); clinical adjuvant therapy; intractable epilepsy; obesity; diabetes; cancer

随着社会的发展和科学技术的进步, 人们的生活水平和质量越来越高, 然而多数人的生活习惯如饮食、作息等却越来越不规律, 从而导致体内阴阳失

衡、代谢紊乱, 长期以来, 各种慢性代谢疾病也随之而来^[1]。《黄帝内经》强调阴阳平衡, 起居有常, 节制饮食等。如《素问·上古天真论》中记载, “上古之人”

收稿日期: 2021-08-06

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31671857, 31901782)。

作者简介: 裴陈琳 (1996-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 发酵工程, E-mail: 1405237896@qq.com。

* 通信作者: 鲁丁强 (1984-), 男, 博士, 讲师, 研究方向: 食品安全、生物传感器, E-mail: ldq@tjcu.edu.cn。

庞广昌 (1956-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 细胞通讯网络、代谢网络、免疫和受体传感器, E-mail: pgc@tjcu.edu.cn。

之所以“春秋皆度百岁,而动作不衰”,而“今时之人”却“年半百而动作皆衰者”,是因为“上古之人”懂得养生之道,能够按照天地间阴阳变化的规律,调整体内的阴阳变化,使精神与形体相互协调,从而健康无病。而“今时之人”由于生活节奏加快,社会竞争激烈,工作压力大等因素,变得生活毫无规律,同时其饮食习惯也逐渐发生改变,如此违背了养生之道,所以活到半百就显得衰老了^[2]。现今生活习惯的改变通常导致人体代谢紊乱,诸多疾病(大部分为慢性代谢疾病)的发病率也逐渐上升。而生酮饮食(ketogenic diet, KD)疗法作为一种潜在的营养辅助治疗方法在这些慢性代谢疾病和顽固性癫痫病治疗中的临床应用也越来越引起人们的关注,成为科研界研究的热点。

为了减少顽固性疾病给患者带来的痛苦以及避免药物副作用对患者身体的伤害,许多研究者尝试通过 KD 来改变患者的机体代谢从而改善他们的病情,生酮饮食疗法在一定程度上增强了对这些疾病的治疗疗效。本文主要对生酮饮食在顽固性癫痫病和慢性代谢疾病中的临床应用进行综述,以期临床营养辅助医疗的进一步发展提供借鉴。

1 酮病生理学

葡萄糖是人的首选燃料,尤其是对中枢神经系统而言^[3]。在禁食或生酮饮食期间,酮体(包括 β -羟丁酸、乙酰乙酸和丙酮,主要是 β -羟丁酸)就变成了一种替代葡萄糖提供能量的能源物质^[4],并且人体的大多数组织都有能力使用酮体作为代替能源,其代谢机制如图 1 所示。酮体产生于一种生理状态,当体内的葡萄糖储备不足以用于机体氧化供能时,就会出现这种生理状态^[5]。为了满足细胞的能量需求,身体会过渡到一种叫做“酮症”的代谢状态^[6]。结果,身体转向以脂肪酸氧化产生能量:乙酰辅酶 A 的过量生成导致酮体乙酰乙酸酯产生的 β -羟丁酸和丙酮的大量积累^[7]。酮体是脂肪衍生的水溶性分子,其作为液体燃料通过血液循环系统运送到各个氧气充足的组织细胞,并借助三羧酸循环、氧化磷酸化为机体生

命活动提供能量,而且酮体能够穿过血脑屏障,用作大脑燃料^[8]。事实上,大部分酮体为 β -羟丁酸,而且 β -羟丁酸已被证明是酮血症和酮尿症的形成原因^[6]。酮体的循环水平由酮的生成和降解(酮解)过程调节,这些过程通过胰岛素和胰高血糖素的分泌来控制,胰高血糖素上调酮生成过程,而胰岛素具有减缓酮形成的能力^[7]。摄入生酮类食品可以使人体在一定程度上模拟饥饿状态下由葡萄糖代谢转化为酮体代谢的代谢变化,从而改变机体氧化供能的途径,导致营养性酮症,成为慢性代谢疾病和顽固性癫痫病辅助治疗的理论依据。

2 生酮饮食的基础

生酮饮食通常被定义为一种极低碳水化合物,高脂肪的饮食。其最初是在 20 世纪 20 年代开发的,用于治疗顽固性癫痫^[9]。1911 年,Guelpa 和 Marie^[10]首次在现代报告中提出使用禁食治疗癫痫症。之后,Geyslin^[11]研究发现,患者采用禁食一段时间后,其癫痫发作控制有所改善。1921 年,Woodruff^[12]在饥饿饮食或碳水化合物含量极低的饮食的受试者血液发现了酮体。此后不久,D'andrea 等^[13]提出了一种用于治疗癫痫发作的特殊饮食,这种饮食可以导致酮血症,类似于禁食,但更容易坚持,同时可以避免因长期饥饿而导致的营养不良。Peterman^[14]研究表明,生酮饮食通常用于顽固性癫痫病,并且 KD 在一段时间内是唯一对癫痫有效的治疗方法。另外,生酮饮食诱导的酮症被认为具有抑制食欲的作用,这促使许多人尝试这种饮食来减肥^[15]。由于 KD 能够使人体模拟饥饿的代谢状态,让机体产生酮体替代葡萄糖以满足人体能量需求的特点,越来越多的研究者从代谢的角度出发,应用生酮饮食来辅助治疗一些慢性代谢疾病,并且 KD 的临床应用也越来越广泛。一些研究表明,对于耐药性癫痫^[16]、二型糖尿病^[17-18]以及超重和肥胖的治疗^[17],生酮饮食可能是一种有用的临床营养辅助治疗工具。

3 生酮饮食在慢性代谢疾病中的重要地位

在过去的几十年里,许多饮食模式在某些慢性代谢疾病的治疗和预防方面的效果已经得到了验证。世界卫生组织支持的几项研究结果表明,人们最好不要大量摄入碳水化合物,特别是精制糖,因为它们在慢性疾病的发展中发挥着关键的作用^[19-20]。2017 年 11 月在《柳叶刀》上发表的一项 PURE 研究^[21]也支持了这一观点,该研究认为高碳水化合物的平均摄入量与总体死亡率的风险升高呈正相关,而平均膳食中的总脂肪以及其他各种类型的脂肪摄入可以大幅度地降低总体死亡率。因此,近年来,基于生酮饮食的营养结构及其在许多疾病中的治疗作用,人们对生酮饮食表现出极大的兴趣^[22]。

3.1 生酮饮食在肥胖中的重要地位

肥胖是一种可预防的疾病,也是心血管疾病、代谢紊乱和某些类型癌症的主要风险因素^[23],已经成为

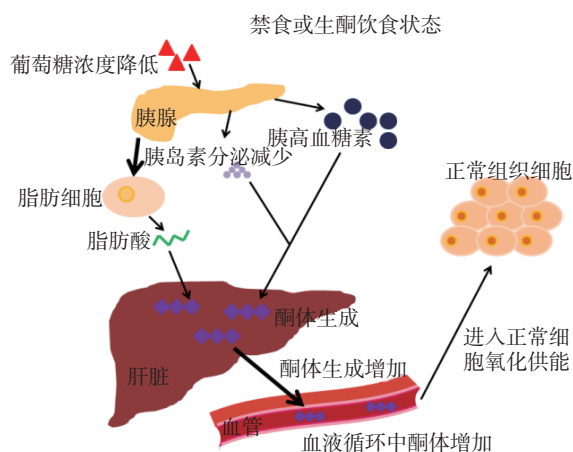


图 1 酮症代谢机制

Fig.1 Mechanisms of ketosis metabolism

一个严重的社会问题。Longo 等^[24]和 Mahlangu 等^[25]研究表明,在超重或肥胖状态下,通常会出现高血糖和高脂血症,更倾向于胰岛素抵抗和糖尿病等一些代谢并发症。而通过饥饿等一些极端的方式减轻体重来治疗肥胖症不仅伤害身体还容易反弹,并且很难坚持。因此,通过改变饮食习惯、体育活动和行为疗法来预防和治疗肥胖是根本。2020 年,Eric 等^[26]研究指出,低碳水化合物和高脂肪饮食是肥胖和糖尿病患者最常见的饮食疗法之一。富含脂肪的饮食通常被认为会导致肥胖和各种其他疾病。由于脂肪的热量密度高于碳水化合物,预计高脂肪饮食会导致更高的能量消耗^[27-28]。Dashti 等^[29]和许多其他实验室最近的研究报告^[28,30]称,KD 可作为一种疗法,使患有肥胖症的患者体重下降。然而,这种观点是基于对富含多不饱和脂肪酸的高脂肪饮食的啮齿动物的研究。Irene 等^[31]研究表明,富含脂肪和多不饱和脂肪酸的饮食在减少超重和其他肥胖相关慢性并发症的机会方面非常有用。低碳水化合物饮食的患者的体重显著下降^[32],而当饮食变为高碳水化合物饮食时,情况正好相反^[33]。Brehm 等^[34]发现,20 名肥胖女性在低碳饮食的 6 个月内减少了 8.5 公斤体重,并且比基线阶段减少了约 450 kcal 的能量消耗。2004 年,Yancy 等^[35]的研究显示,碳水化合物含量越少,体重下降越多,表明低碳水化合物饮食有利于肥胖症患者减轻体重。

饥饿和饱腹感是调节体重的两个重要机制。营养素、其他信号分子等,如酮体,在食物摄入控制中起着关键作用^[36]。2015 年进行的一项 Meta 分析^[15]显示,当酮体血液浓度较高时,与基线饱腹感水平相比,人们饥饿程度较低,并且进食欲望也降低。尽管有限制的饮食,饥饿并没有增加。Spera 等^[37]研究指出,在酮症期间,受试者报告饥饿减少,饱腹感增强,这是增加饮食治疗依从性的一个有用特征。极低热量生酮饮食能够增加饱腹感和减少食欲,遵循饮食方案,并改善脂质分布(减少内脏脂肪和保持游离脂肪量),被视为控制肥胖的有效和安全工具^[38-41]。Sajoux 等^[42]研究发现,与标准低热量饮食相比,持续 6 个月的多阶段极低热量生酮饮食在减轻体重方面更有效。此外,Gomez 等^[38]的研究结果显示,用极低热量生酮饮食进行 4 个月的干预并没有改变肥胖个体的血液 pH、血浆碳酸氢盐水平和酸碱状态,这表明这种饮食可以被认为肥胖个体减少肥胖困扰的安全营养解决方案。因此,2018 年,Iacovides 等^[43]研究证明,极低热量生酮饮食是一种可行的减肥解决方案,使肥胖患者有机会在短时间内实现减肥,增加患者继续治疗的动力。然而,关于极低热量生酮饮食对饱腹感的影响,机制尚不明确,仍需要进一步的研究来揭示其中的奥秘。值得注意的是,Kenig 等^[44]研究表明,严格的 KD 可能导致一些重要矿物质和维生素(如水溶性维生素、镁、钙、铁、磷和钾)的摄入

量不足,从而引起人体营养缺乏,影响人们的健康。为了避免营养缺乏,可以建议食用营养丰富的 KD。Schiavo 等^[45]研究表明,术前四周食用富含微量营养素的 KD 可使计划进行减肥手术的受试者体重显著下降,同时改善了患者的微量营养素状况。

近年来,国内对生酮饮食的研究也逐渐增多,杨辉等^[46]的研究数据显示,生酮饮食在减脂方面效果显著,且其减脂效率明显高于传统饮食能量控制方法,并且在大多数研究中,KD 期间的酮症水平不超过 7~8 mmol/L,没有接近在糖尿病酮症酸中毒中观察到的值(25 mmol/L),因此,酮症酸中毒相关后果的风险相当有限。表明 KD 在肥胖症的治疗中是一种较为安全有效的临床营养辅助治疗工具,其前景可待,未来可期。

3.2 生酮饮食在糖尿病中的重要地位

糖尿病是一种持续的代谢疾病,其特征是蛋白质、碳水化合物和脂肪的代谢发生变化。糖尿病被广泛分为两种不同的类型,包括 I 型糖尿病(Type 1 diabetes mellitus, T1DM)和 II 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)。自身免疫是 T1DM 发病的重要因素。T1DM 患者通常不是病态肥胖,存在糖尿病酮症酸中毒的风险^[47-48]。最普遍的糖尿病形式是 T2DM,与肥胖密切相关^[49]。与 T1DM 相比,T2DM 有不同的病理生理学^[50]。肥胖是引发 T2DM 的关键因素^[51-52],并与产生胰岛素抵抗的代谢状况有关^[52]。糖尿病的主要发病原因及其发生机制比较复杂,其并发症也比较多,且后果更为严重^[53-54]。在全球范围内,超过 3 亿人患有 T2DM,预计到 2030 年这个数字将上升到 5 亿以上^[55]。尽管近年来我国在开展药物治疗技术方面已经取得了较大的突破和进展,但这些药物的各种不良反应以及潜在危害也正严重威胁着人们的健康。因此,非药物干预治疗逐渐引起了人们的关注。

2020 年,在 Eric 等^[26]提出低碳水化合物和高脂肪饮食是肥胖和糖尿病患者最常见的饮食疗法之一后,同年,美国糖尿病协会(ADA)建议对所有 T2DM 患者进行饮食治疗^[56]。并且越来越多的研究证明低碳水化合物和高脂肪饮食在 T2DM 辅助治疗中的重要性。Ahmed 等^[57]研究表明,非常有限的碳水化合物或高脂肪低碳水化合物可以降低糖尿病肥胖患者体重、调节血糖和 II 型糖尿病的代谢参数。在一项对 II 型糖尿病和糖尿病前期患者进行的为期 8 个月的低碳水化合物饮食试验中,也报告了低碳水化合物饮食对这些患者的其他益处,如食欲下降、能量水平和健康状况有所改善^[58]。最近,Eric 等^[26]、Choi 等^[32]和 Ahmed 等^[57]研究证明,生酮饮食是肥胖或糖尿病的有效干预措施,在血糖调节和体重下降中起着重要作用。此外,相对于中等血糖指数饮食,低碳水化合物饮食对血糖调节有更好的效果^[59]。并且 Hussain 等^[60]、Meng 等^[61]和 Yancy 等^[62]研究显示,糖尿病

患者在接受生酮饮食(KD)治疗后健康状况良好,除了体重减轻、血糖控制有所改善之外,相应药物剂量也有所减少。因此,在高危人群中,避免服用药物或延迟 T2DM 发展的成功策略是合理均衡的饮食以及适当的体育活动,以达到减肥和减少肥胖的目的^[63-64]。另外, KD 可以预防糖尿病并发症^[65]。KD 通过降低葡萄糖代谢,提高酮血水平,将血糖水平降低到正常水平以下,从而避免糖尿病并发症^[66]。2020 年的一项 Meta 分析^[67]结果表明,短期的生酮饮食可明显改善 T2DM 患者的血糖代谢,降低体质量和体质量指数,但长期效果不明显,长期的生酮饮食可降低甘油三酯,升高高密度脂蛋白胆固醇,但对降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇无明显作用。在充分的营养评估和医师的指导下,生酮饮食对 T2DM 患者而言,具有较高的安全性和良好的耐受性。

目前,临床上没有建议支持糖尿病患者使用 KD。因为低胰岛素会促进酮症和脂肪酸氧化,导致血液中的酮体增加,进而可能引发酮症酸中毒,而糖尿病酮症酸中毒又可能会引起许多危及生命的并发症,这是糖尿病患者(尤其是 T1DM)采用 KD 的一个主要问题。尽管研究糖尿病生酮饮食的文献显著增加,但这种饮食方法的长期安全性和有效性仍然未知,尤其是它对心血管危险因素和低血糖频率的影响^[61,68-69]。医护人员可以根据患者的实际情况提出适当的建议来支持他们使用 KD,并可以适当地建议患者如何减少 KD 可能带来的不利影响^[70],指导他们安全地开始或停止饮食,并确保定期随访和监测。

3.3 生酮饮食在癌症中的重要地位

在世界范围内,癌症是一个主要的公共健康问题^[71]。尽管人们在放化疗方面取得了最新进展,但许多癌症患者的预后仍然很差,而且目前大多数的治疗受到严重不良事件的限制。癌症是一种线粒体代谢性疾病,在癌细胞中最显著和普遍的代谢变化之一是糖酵解代谢率的增加,即使在有氧气的情况下,葡萄糖依旧通过糖酵解途径产生大量的乳酸为机体提供能量^[72]。由于有氧糖酵解的代谢特点以及糖酵解低效高速的产能特点,肿瘤细胞比正常细胞需要更多的葡萄糖以满足其生长需求。在大多数人类癌症中,18 氟-氟代脱氧葡萄糖(fluorine-18 fluorodeoxyglucose, FDG)正电子发射计算机断层显像(Positron emission tomography, PET)结果最终也证明,与周围的正常组织相比,癌症组织的葡萄糖需求增加^[73]。因此,越来越多的研究致力于通过生酮食品来改变葡萄糖代谢以辅助治疗癌症。

生酮饮食(KD)通过迫使身体燃烧脂肪而不是葡萄糖来合成三磷酸腺苷(ATP)。正常细胞能够利用酮体获取能量,然而,对于肿瘤而言,利用酮体代替葡萄糖需要其具有功能性线粒体,以便能够有效地利用酮体来生长和存活。快速生长的肿瘤形成缺氧区域,在该区域氧气供应稀少^[74]。由于肿瘤细胞仅在氧气

充足的条件下才有代谢酮体的能力^[75],因此,缺氧部位的肿瘤细胞中即使有功能性线粒体也无法利用酮体产生能量。表明 KD 能够利用癌细胞和正常细胞之间固有的氧化代谢差异,通过选择性增强癌细胞中的代谢氧化应激来改善标准治疗结果。因此, KD 是针对肿瘤细胞代谢变化的一个有前途的饮食辅助治疗方法。

早在 1987 年, Tisdale 等^[76]就在食用 KD 的结肠腺癌异种移植小鼠中观察到肿瘤重量减轻和恶病质改善。并且越来越多的临床研究表明, KD 饮食干预是一种对癌症有效的辅助疗法。Allen 等^[77]、Abdelwahab 等^[78]和 Zahra 等^[79]研究表明,生酮饮食显著减缓肿瘤生长,使肿瘤细胞对化疗和放疗敏感,减少恶病质,并增加存活率。对于许多类型的癌症,手术、放疗和化疗的结合是护理的黄金标准^[80]。2010 年的一份病例报告^[81]显示,一名 65 岁的多形性胶质母细胞瘤女性患者在接受热量限制生酮饮食和标准治疗的同时,病情有所改善。重要的是, 2011 年, Schmidt 等^[82]对晚期癌症患者的生活质量研究发现,生酮饮食没有严重的不良影响,并且改善了患者的情绪,减少了他们的失眠情况。2017 年, Iyikesici 等^[83]研究提出,一名患有三阴性乳腺癌的妇女接受了 KD 与代谢支持的化疗、热疗和高压氧的联合治疗后,显示出完全的临床、放射学和病理学反应。另外, Furukawa 等^[84]的研究也表明,中链甘油三酯生酮饮食的积极作用可以支持结肠癌治疗中的化疗。还有几项正在进行的关于阐明 KD 对癌症患者影响的临床试验也显示出积极的结果。如 Klement 等^[85]的临床试验中期结果表明, KD 联合同步放疗对结直肠癌、乳腺癌以及头颈癌患者的身体成分有显著的有利影响。这表明 KD 可以是多模式治疗方案的一部分,以提高经典癌症治疗的疗效。

大多数临床前和一些临床研究支持使用 KD 作为辅助治疗癌症。然而,目前仍然缺乏全面严谨的临床试验来证明在癌症患者中使用严格的 KD 进行辅助治疗的安全性。临床医生和营养师的密切指导对应用 KD 作为辅助干预疗法的患者至关重要。

3.4 生酮饮食在顽固性癫痫病中的重要地位

癫痫是一种慢性神经系统疾病,可导致癫痫发作或大脑电通讯中断^[86]。癫痫基金会数据显示,全世界有 6500 万人患有癫痫病,其中有三分之一的患者无法通过标准的医疗治疗(如两种或两种以上一线抗癫痫药物的治疗)控制癫痫的发作^[86-87]。在过去的 100 年中,用于治疗顽固性癫痫的饮食疗法已得到广泛的认可,并且越来越多的研究表明,这些饮食疗法能有效改善癫痫发作。

生酮饮食(KD)是一种在医学监督下实施的饮食疗法,其能维持体内的慢性酮症,并为患者(尤其是儿童)的生长和发育提供充足的蛋白质和热量^[88],是许多顽固性癫痫病患者的一种既定治疗方法。2005

年, Caraballo 等^[89]研究提出, 生酮饮食对肌阵挛失神癫痫、婴儿痉挛症和婴儿严重肌阵挛性癫痫的治疗可能非常有效。Groome^[90]的研究结果也显示, 生酮饮食使大多数儿童和青少年失神性癫痫患者的癫痫发作减少。2006 年的 Meta 分析^[91]显示, 患有全身性癫痫并且长期坚持生酮饮食的患者, 其治疗疗效有所提高。2010 年, Coppola 等^[92]在对灾难性癫痫性脑病的研究中发现, 年龄较小的儿童(3 个月~5 岁)患者采用生酮饮食之后, 其中几乎四分之三的患者在癫痫发作初期, 其发作情况明显有所改善, 并且在接受生酮饮食治疗 1 年后, 约有 50% 的患者能够较好的控制癫痫的发作。2016 年, Kim 等^[93]研究表明, 生酮饮食疗法是儿童期抗药性癫痫的有效治疗方法。婴儿期是成长和认知发展的关键时期, Van 等^[94]提出, 经典生酮饮食(比例为 3:1, 即 3 克脂肪、1 克碳水化合物和蛋白质)是婴儿最常用的生酮饮食疗法, 因为其允许婴儿摄入足够的蛋白质以满足生长发育的需求。最近, Riantarini 等^[95]和 Jana 等^[96]描述了在婴儿阶段应用生酮饮食进行治疗的有效性和安全性, 尽管会出现一些副作用, 但这些副作用通常都是轻微且易于治疗的。然而, Pulsifer 等^[97]研究表明, 一些儿童患者采用生酮饮食后, 其服用抗癫痫药物的剂量没有减少, 癫痫发作频率也没有降低, 但他们在发育功能、注意力和社会问题等方面的情况有所改善。总的来说, 生酮饮食对大部分顽固性癫痫病患者起到了积极作用, 但仍然可能产生一些副作用。最常见的副作用为便秘、酸中毒、高胆固醇血症^[98]。并且在年幼的儿童中, 普遍出现生长发育受限的情况^[99]。因此, 对采用生酮饮食疗法的患者进行长期的医疗监督和密切监测非常重要。

KD 作为代谢疗法为顽固性癫痫患者提供了一种替代的、安全的、有效的治疗方法。与药物治疗相比, 节食需要更多的时间投入, 但对于癫痫发作对药物有抵抗力且癫痫发作控制能力仍然较差的患者, 应在治疗早期考虑节食。在采用 KD 治疗的整个过程中, 营养学家和神经学家需要始终参与患者的护理, 适当补充一些营养素, 密切监测 KD 对患者产生的副作用并及时采取相应的措施对其进行治疗。

4 生酮饮食的安全性

目前, 关于生酮饮食还存在许多争议。尽管越来越多的证据支持生酮饮食在临床营养辅助治疗中的有效性和安全性, 许多医疗从业者仍然不支持将其作为一种饮食疗法应用于临床。生酮饮食并不适用于所有慢性代谢疾病以及顽固性癫痫病的辅助治疗, 例如, 极低热量生酮饮食虽然在肥胖症治疗方面发挥了有益的作用, 但在肿瘤的临床治疗中, 长期的热量限制可能是不可行的。Ravasco 等^[100]、Arrieta 等^[101]和 Laviano 等^[102]研究表明, 在癌症治疗期间, 体重明显减轻的患者预后较差, 生活质量也较低, 因此, 极低热量的生酮饮食不适用于癌症的辅助治疗。另外,

Lin 等^[103]和 Caan 等^[104]研究表明, 癌症治疗通常会加速患者的衰老, 并且长期治疗产生的副作用也会影响癌症幸存者的寿命, 如身体去调节和疲劳导致的肌肉减少性肥胖使幸存者治疗后的死亡率升高。因此, 在癌症护理期间的所有时间点, 让患者(尤其是正在接受治疗的癌症幸存者)保持健康、营养的饮食至关重要。而 I 型糖尿病患者、孕妇、哺乳期妇女以及严重肝肾功能不全的人等采用极低热量生酮饮食可能会引发酮症酸中毒等不良反应^[105]。Wang 等^[106]和 Wexler 等^[107]研究表明, 不能利用葡萄糖作为大脑燃料的患者(例如葡萄糖转运蛋白缺陷和丙酮酸脱氢酶缺陷)需要生酮饮食来控制癫痫发作。然而, Kossoff 等^[108]研究提出, 不能使用酮体作为燃料或依赖葡萄糖的人(例如丙酮酸脱羧酶缺陷、脂肪酸氧化缺陷、卟啉症等)禁用生酮饮食。为了维持酮症, 患者需要长期坚持使用 KD, 然而, 长期的生酮饮食除了可能导致酮症酸中毒以外, 还有可能引起如微量营养素缺乏、食欲下降、恶心、头痛、头晕、便秘、疲劳、高脂血症等不良反应。因此, 人们仍然需要用科学严谨的试验来证明生酮饮食在临床应用中的长期安全性和有效性。而想要采用生酮饮食干预治疗的患者需要有经验的营养师为他们提供 KD 配方和膳食指导, 并且需要临床医师对他们进行的长期医疗监督和随访, 以保证他们安全地接受 KD 的辅助干预治疗。

5 结论与展望

生酮饮食在一些慢性代谢疾病和顽固性癫痫病的短期辅助治疗中取得了许多积极的结果, 目前也没有关于生酮饮食严重不良反应及毒性的报道, 其临床应用前景光明。当前 KD 在临床实际应用中面临的主要问题及发展趋势如下: 人们对于生酮饮食疗法仍然存在许多争议, 未来需要用大量科学严谨的试验来证明 KD 的长期安全性和有效性; 不同的患者对营养的需求不同, 而 KD 中营养种类较少, 长时间坚持 KD 通常会导致人体营养缺乏, 建议未来可以研制出不同营养比例及营养成分较为全面的生酮食品来针对不同类型的疾病以及不同年龄阶段的患者, 这对减少患者在接受治疗的过程中可能会出现不良反应具有重要的意义。例如, 儿童期是生长发育的关键时期, 需要足够的蛋白质和热量, 可以在经典生酮饮食 3:1 比例的基础上再进行调整, 适当增加蛋白质的比例, 同时可以按照每日所需量标准适当添加一些重要矿物质(如钙、铁、锌等)和维生素, 对于一些水溶性维生素, 可以按照每日需求量制成营养素制剂加以补充, 或是通过少量的水果、蔬菜及杂粮谷物加以补充, 但一定要控制每日碳水化合物的摄入量。对于青少年和成年人, 可以适当增加蛋白质和碳水化合物的比例, 使 KD 更具有适口性和耐受性, 但脂肪与蛋白质和碳水化合物的比例最好不要小于 1:1(尤其是 II 型糖尿病患者, 尽量减少碳水化合物的摄入量), 碳水化合物每日摄入总量不要超过 30 g, 并且可以适

当加入一些必需微量元素以及维生素。对于中老年人可以考虑多添加一些钙、铁、锌、维生素D以及容易消化和吸收的高质量蛋白质,并适当补充一些粗粮谷物;尽管KD中碳水化合物的含量已经很低了,但碳水化合物仍然是许多代谢疾病的“毒药”,庞广昌等^[72]提出,未来乳酸盐有可能被证明可以用来预防和治疗癌症。根据乳酸盐能够通过血液循环系统以及乳酸盐穿梭作用到达各个氧气充足的组织细胞进行氧化产生能量的代谢特点,未来可以考虑将乳酸盐作为替代碳水化合物的营养素加入到生酮食品中,但其有效性和安全性以及添加量仍然需要进一步的研究来证明。

参考文献

- [1] 陈瑶. 现代文明病与运动健康[J]. 当代体育科技, 2018, 8(1): 218-220, 222. [CHEN Y. Modern civilization disease and sports health[J]. Contemporary Sports Technology, 2018, 8(1): 218-220, 222.]
- [2] 陈宗. 从《黄帝内经》学古人养生[J]. 家庭医药. 就医选药, 2021(4): 78-79. [CHEN Z. Learn from the ancients' way of keeping good health from "The Yellow Emperor's Internal Classic" [J]. Family Medicine. Seek Medical Treatment, 2021(4): 78-79.]
- [3] CLAUDIA D R, GRETA L, SALIMA F T, et al. Very low calorie ketogenic diets in overweight and obesity treatment: Effects on anthropometric parameters, body composition, satiety, lipid profile and microbiota[J]. Obesity Research & Clinical Practice, 2020, 14: 491-503.
- [4] GEORGE F C. Fuel metabolism in starvation[J]. Annual Review of Nutrition, 2006, 26: 1-22.
- [5] KREBS H A. The regulation of the release of ketone bodies by the liver[J]. Advances in Enzyme Regulation, 1966, 4: 339-354.
- [6] PATRYCJA P, PETER A C. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics[J]. Cell Metabolism, 2017, 25(2): 262-284.
- [7] DANIELA D W, SEPIDEH A G, JULIA T, et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer—Where do we stand?[J]. Molecular Metabolism, 2020, 33: 102-121.
- [8] CAHILL G F. Ketosis[J]. Kidney International, 1981, 20(3): 416-25.
- [9] JAMES W W. History of the ketogenic diet[J]. Epilepsia, 2008, 49: 3-5.
- [10] GUELPA G, MARIE A. La lute contre l'e'pilepse par la de'sintoxication et par la re'e'ducation alimentaire[J]. Rev Ther Med Chir, 1911, 78: 8-13.
- [11] GEYELIN H R. Fasting as a method for treating epilepsy[J]. Med Rec, 1921, 999: 1037-1039.
- [12] WOODYATT R T. Objects and method of diet adjustment in diabetes[J]. Archives of Internal Medicine, 1921, 28(2): 125-141.
- [13] D'ANDREA M I, ROMAO T T, PIRESDPH J, et al. Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far[J]. Frontiers in Neuroscience, 2019, 13: 5.
- [14] PETERMAN M G. Convulsions in childhood; twenty year study of 2500 cases[J]. American Journal of Diseases of Children (1911), 1946, 72(4): 399-410.
- [15] GIBSON A A, SEIMON R V, LEE C M Y, et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis[J]. Obesity Reviews, 2015, 16(1): 64-76.
- [16] LIU Hongyan, YANG Yi, WANG Yunbing, et al. Ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy in adults: A meta-analysis of observational studies[J]. Epilepsia Open, 2018, 3(1): 9-17.
- [17] PAOLI A, RUBINI A, VOLEK JS, et al. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets[J]. European Journal of Clinical Nutrition, 2013, 67(Suppl 1): 789-796.
- [18] GODAY A, BELLIDO D, SAJOUX I, et al. Short-term safety, tolerability and efficacy of a very low-calorie-ketogenic diet interventional weight loss program versus hypocaloric diet in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Nutrition & Diabetes, 2016, 6(9): e230.
- [19] WHO. Guideline: Sugars intake for adults and children. Guideline 2015, accessed on <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549028>.
- [20] LUDWING D S, HU F B, TAPPY L, et al. Dietary carbohydrates: role of quality and quantity in chronic disease[J]. BMJ (Clinical research ed.), 2018, 361: k2340.
- [21] MAHSHID D, ANDREW M, ZHANG X H, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): A prospective cohort study[J]. The Lancet, 2017, 390(10107): 2050-2062.
- [22] CAPRIO M, INFANTE M, MORICONI E, et al. Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE)[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2019, 42(11): 1365-1386.
- [23] AFSHIN A, FOROUZANFAR M H, REITSMA M B, et al. Health Effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(1): 13-27.
- [24] LONGO M, ZATTERALE F, NADERI J, et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(9): 2358.
- [25] MAHLANGU T, DLUDLA P V, NYAMBUYA T M, et al. A systematic review on the functional role of Th1/Th2 cytokines in type 2 diabetes and related metabolic complications[J]. Cytokine, 2020, 126: 154892.
- [26] ERIC C W, WILLIAM S Y. Using a low-carbohydrate diet to treat obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity, 2020, 27(5): 255-260.
- [27] SCHOLL B S, HOLLER A, PICHLER K. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders[J]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2015, 38(4): 765-773.
- [28] KUMAR S, BEHL T, SACHDEVA M, et al. Implicating the effect of ketogenic diet as a preventive measure to obesity and diabetes mellitus[J]. Life Sciences, 2021, 264: 118661-118661.

- [29] DASHTI H M, MATHEW T C, HUSSEIN T, et al. Long-term effects of a ketogenic diet in obese patients[J]. *Experimental and Clinical Cardiology*, 2004, 9(3): 200–205.
- [30] VANITALLIE T B, NUFERT T H, NUFERT B A. Ketones: Metabolism's ugly duckling[J]. *Nutrition Reviews*, 2003, 61(10): 327–341.
- [31] IRENE A M, Manohar L. Garg. Dietary supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and weight loss in obese adults[J]. *Obesity Research & Clinical Practice*, 2013, 7(3): e173–e181.
- [32] CHOI Y J, JEON S-M, SHIN S. Impact of a ketogenic diet on metabolic parameters in patients with obesity or overweight and with or without type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2005.
- [33] PAOLI A, MANCIN L, BIANCO A, et al. Ketogenic diet and microbiota: Friends or enemies[J]. *Genes*, 2019, 10(7): 534.
- [34] BREHM B J, SEELEY R J, DANIELS S R, et al. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003, 88(4): 1617–1623.
- [35] YANCY JR W S, OLSEN M K, GUYTON J R, et al. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia[J]. *ACC Current Journal Review*, 2004, 13(8): 18–19.
- [36] MUSCOGIURI G, BARREA L, LAUDISIO D, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: A practical guide[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(Suppl 2): 7–9.
- [37] SPERA G, MARIANI S. Diete chetogeniche: Ruolo nel trattamento di sovrappeso e obesità[J]. *L'Endocrinologo*, 2017, 18(6): 285–290.
- [38] GOMEZ A D, CRUJEIRAS A B, CASTRO A I, et al. Acid-base safety during the course of a very low-calorie-ketogenic diet[J]. *Endocrine*, 2017, 58: 81–90.
- [39] MORENO B, BELLIDO D, SAJOUX I, et al. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity[J]. *Endocrine*, 2014, 47(3): 793–805.
- [40] MORENO B, CRUJEIRAS A B, BELLIDO D, et al. Obesity treatment by very low-calorie-ketogenic diet at two years: Reduction in visceral fat and on the burden of disease[J]. *Endocrine*, 2016, 54(3): 681–690.
- [41] CRUJEIRAS A B, IZQUIERDO A G, PRIMO D, et al. Epigenetic landscape in blood leukocytes following ketosis and weight loss induced by a very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with obesity[J]. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 2021, 40(6): 3959–3972.
- [42] SAJOUX I, LORENZO P M, GOMEZ-ARBELAEZ D, et al. Effect of a very-low-calorie ketogenic diet on circulating myokine levels compared with the effect of bariatric surgery or a low-calorie diet in patients with obesity[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2368.
- [43] IACOVIDES S, MEIRING R M. The effect of a ketogenic diet versus a high-carbohydrate, low-fat diet on sleep, cognition, thyroid function, and cardiovascular health independent of weight loss: Study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2018, 19(1): 62.
- [44] KENIG S, PETELIN A, POKLAR VATOVEC T, et al. Assessment of micronutrients in a 12-wk ketogenic diet in obese adults[J]. *Nutrition*, 2019: 67–68.
- [45] SCHIAVO L, PILONE V, ROSSETTI G, et al. A 4-week preoperative ketogenic micronutrient-enriched diet is effective in reducing body weight, left hepatic lobe volume, and micronutrient deficiencies in patients undergoing bariatric surgery: A prospective pilot study[J]. *Obesity Surgery*, 2018, 28(8): 2215–2224.
- [46] 杨辉, 朱江丽, 陈秋霞, 等. 生酮饮食对肥胖影响的研究[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2017, 4(3): 333–337. [YANG H, ZHU L J, CHEN Q X, et al. Study on the effect of ketogenic diet on obesity[J]. *Electronic Journal of Metabolism and Nutrition of Cancer*, 2017, 4(3): 333–337.]
- [47] 刘莎, 徐爱霞, 刘婷, 等. 暴发 1 型糖尿病的临床特征[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(12): 1437–1443. [LIU S, XU A X, LIU T, et al. Clinical characteristics of fulminant type 1 diabetes mellitus[J]. *Journal of Central South University (Medical Science)*, 2020, 45(12): 1437–1443.]
- [48] GOSMANOV A R, GOSMANOVA E O, DILLARD-CANNON E, et al. Management of adult diabetic ketoacidosis[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2014, 2014(default): 255–264.
- [49] BHUPATHIRAJU S N, HU F B. Epidemiology of obesity and diabetes and their cardiovascular complications[J]. *Circulation research*, 2016, 118(11): 1723–1735.
- [50] OLAOGUN I, FARAG M, HAMID P. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus in non-obese individuals: An overview of the current understanding[J]. *Cureus*, 2020, 12(4): e7614.
- [51] HAN S J, BOYKO E J. The evidence for an obesity paradox in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2018, 42(3): 179–187.
- [52] GRAVINA G, FERRARI F, NEBBIAI G. The obesity paradox and diabetes[J]. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 2020, 26: 1057–1068.
- [53] DAMBHA-MILLER H, FELDMAN A L, KINMONTH A L, et al. Association between primary care practitioner empathy and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among patients with type 2 diabetes: A population-based prospective cohort study[J]. *Annals of Family Medicine*, 2019, 17(4): 311–318.
- [54] DAVIES MJ, D'ALESSIO D A, FRADKIN J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American diabetes association (ada) and the European association for the study of diabetes (EASD)[J]. *Diabetologia*, 2018, 41(12): 2669–2701.
- [55] ALZAHEB RA, ALTEMANI AH. The prevalence and determinants of poor glycemic control among adults with type 2 diabetes mellitus in Saudi Arabia[J]. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 2018, 11: 15–21.
- [56] BUSE J B, WEXLER D J, TSAPAS A, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A con-

- sensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(2): 221–228.
- [57] AHMED S R, BELLAMKONDA S, ZILBERMINT M, et al. Effects of the low carbohydrate, high fat diet on glycemic control and body weight in patients with type 2 diabetes: experience from a community-based cohort[J]. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2020, 8(1): e000980.
- [58] UNWIN D, UNWIN J. Low carbohydrate diet to achieve weight loss and improve HbA_{1c} in type 2 diabetes and pre-diabetes: Experience from one general practice[J]. *Practical Diabetes*, 2014, 31(2): 76–79.
- [59] SACKS F M, CAREY V J, ANDERSON C A M, et al. Effects of high vs low glycemic index of dietary carbohydrate on cardiovascular disease risk factors and insulin sensitivity[J]. *Jama Journal of the American Medical Association*, 2014, 312(23): 2531–2541.
- [60] HUSSAIN T A, MATHEW T C, DASHTI A A, et al. Effect of low-calorie versus low-carbohydrate ketogenic diet in type 2 diabetes[J]. *Nutrition*, 2012, 28(10): 1016–1021.
- [61] MENG Y, BAI H, WANG S, et al. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2017, 131: 124–131.
- [62] YANCY WS, FOY M, CHALECKI AM, et al. A low-carbohydrate, ketogenic diet to treat type 2 diabetes[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2005, 2(1): 34.
- [63] ORMAZABAL V, NAIR S, ELFEKY O, et al. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease[J]. *Cardiovascular Diabetology*, 2018, 17(1): 122.
- [64] LORI E A, KASUEN M, DEEPIKA G. Patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus in a medically supervised diet program[J]. *The Journal for Nurse Practitioners*, 2020, 16(8): 612–616.
- [65] KANIKARLA-MARIE P, JAIN S K. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2016, 95: 268–277.
- [66] GERSHUNI V M, YAN S L, MEDICI V. Nutritional Ketosis for weight management and reversal of metabolic syndrome[J]. *Current Nutrition Reports*, 2018, 7(3): 97–106.
- [67] 赵岩, 李力, 董贤慧, 等. 生酮饮食干预2型糖尿病疗效的Meta分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(18): 87–97. [ZHAO Y, LI L, DONG X H, et al. Effect of ketogenic diet in the treatment of patients with type 2 diabetes: A meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2020, 24(18): 87–97.]
- [68] RAWSHANI A, RAWSHANI A, GUDBJORNSDOTTIR S. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2017, 377(3): 300–301.
- [69] SECKOLD R, FISHER E, DE BOCK M, et al. The ups and downs of low-carbohydrate diets in the management of type 1 diabetes: A review of clinical outcomes[J]. *Diabetic Medicine*, 2019, 36(3): 326–334.
- [70] CANADA D. Diabetes Canada Position statement on low-carbohydrate diets for adults with diabetes: A rapid review[J]. *Canadian Journal of Diabetes*, 2020, 44(4): 295–299.
- [71] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2019, 69(1): 7–34.
- [72] 鹿广昌, 陈庆森, 胡志和. 乳酸盐代谢及其在健康中的关键作用[J]. *食品科学*, 2012, 33(1): 1–15. [PANG G C, CHEN Q S, HU Z H. Metabolism of lactate and its critical role in health[J]. *Food Science*, 2012, 33(1): 1–15.]
- [73] RIGO P, PAULUS P, KASCHTEN B J, et al. Oncological applications of positron emission tomography with fluorine-18 fluorodeoxyglucose[J]. *European Journal of Nuclear Medicine*, 1996, 23(12): 1641–1674.
- [74] GOGVADZE V, ZHIVOTOVSKY B, ORRENIUS S. The Warburg effect and mitochondrial stability in cancer cells[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2010, 31(1): 60–74.
- [75] OTTO C, KLINGELHOFFER C, BIGGEMANN L, et al. Experimentelle untersuchungen zur verstoffwechselung von ketonkörpern und laktat durch tumorzellen des gastrointestinaltrakts[J]. *Aktuel Ernährungsmed*, 2014, 39(1): 51–59.
- [76] TISDALE M J, BRENNAN R A, FEARON K C, et al. Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet[J]. *British Journal of Cancer*, 1987, 56(1): 39–43.
- [77] ALLEN B G, BHATIA S K, BUATTI J M, et al. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts[J]. *Clinical cancer research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2013, 19(14): 3905–3913.
- [78] ABDELWAHAB M G, FENTON K E, PREUL M C, et al. The Ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma[J]. *Plos One*, 2012, 7(5): e36197.
- [79] ZAHRA A, FATH MA, OPAT E, et al. Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung cancer and pancreatic cancer: The university of iowa experience of two phase 1 clinical trials[J]. *Radiation Research*, 2017, 187(6): 743–754.
- [80] ARRUEBO M, VILABOA N, SAEZ-GUTIERREZ B, et al. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies[J]. *Cancers*, 2011, 3(3): 3279–3330.
- [81] ZUCCOLI G, MARCELLO N, PISANELLO A, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: Case report[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2010, 7(1): 33.
- [82] SCHMIDT M, PFETZER N, SCHWAB M, et al. Effects of a ketogenic diet on the quality of life in 16 patients with advanced cancer: A pilot trial[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2011, 8(1): 54.
- [83] IYIKESICI M S, SLOCUM A K, SLOCUM A, et al. Efficacy of metabolically supported chemotherapy combined with ketogenic diet, hyperthermia, and hyperbaric oxygen therapy for stage IV triple-negative breast cancer[J]. *Cureus*, 2017, 9(7): e1445.
- [84] FURUKAWA K, SHIGEMATUS K, IWASE Y, et al. Clinical effects of one year of chemotherapy with a modified medium-

- chain triglyceride ketogenic diet on the recurrence of stage IV colon cancer[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2018, 36(15): e15709.
- [85] KLEMENT R J, SCHAFFER G, SWEENEY R A. A ketogenic diet exerts beneficial effects on body composition of cancer patients during radiotherapy: An interim analysis of the KETOCOMP study[J]. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 2019, 10(3): 180–187.
- [86] SHAFER P. About epilepsy: The basics. The epilepsy foundation website[EB/OL]. <http://www.epilepsy.com/learn/about-epilepsy-basics>. Published September 2014. Accessed October 1, 2015.
- [87] KWAN P, ARZIMANOGLOU A, BERG A, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc task force of the ILAE commission on therapeutic strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069–1077.
- [88] 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.
- [89] CARABALLO R H, CERSÓSIMO R O, SAKR D, et al. Ketogenic diet in patients with dravet syndrome[J]. *Epilepsia*, 2005, 46(9): 1539–1544.
- [90] GROOMES L B. Do patients with absence epilepsy respond to ketogenic diets?[J]. *Journal of Child Neurology*, 2011, 26(2): 160–165.
- [91] HENDERSON C B. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis[J]. *Journal of Child Neurology*, 2006, 21(3): 193–198.
- [92] COPPOLA G, VERROTTI A, AMMENDOLA E, et al. Ketogenic diet for the treatment of catastrophic epileptic encephalopathies in childhood[J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2010, 14(3): 229–234.
- [93] KIM J A, YOON J R, LEE E J, et al. Efficacy of the classic ketogenic and the modified Atkins diets in refractory childhood epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(1): 51–58.
- [94] VAN DER LOUW E, VAN DEN HURK D, NEAL E, et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy[J]. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2016, 20(6): 798–809.
- [95] RIANZARINI I, KIM H D, KO A, et al. Short- and long-term seizure-free outcomes of dietary treatment in infants according to etiology[J]. *Seizure*, 2019, 71: 100–104.
- [96] JANA R-H, ELVIRA C-V, ISABEL P-S, et al. Efficacy and safety of ketogenic dietary therapies in infancy. A single-center experience in 42 infants less than two years of age[J]. *Seizure: European Journal of Epilepsy*, 2021, 92: 106–111.
- [97] PULSIFER M B, GORDON J M, BRANDT J, et al. Effects of ketogenic diet on development and behavior: Preliminary report of a prospective study[J]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2001, 43(5): 301–306.
- [98] PATEL A, PYZIK P L, TURNER Z, et al. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1277–1282.
- [99] VINING E P. Long-term health consequences of epilepsy diet treatments[J]. *Epilepsia*, 2008, 49: 27–29.
- [100] RAVASCO P, MONTEIRO-GRILLO I, VIDAL P M, et al. Nutritional deterioration in cancer: The role of disease and diet[J]. *Clinical Oncology*, 2003, 15(8): 443–450.
- [101] ARRIETA O, ORTEGA R M M, VILLANUEVA-RODRÍGUEZ G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: A prospective study[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1): 50.
- [102] LAVIANO A, SEELAENDER M, SANCHEZ-LARA K, et al. Beyond anorexia-cachexia. Nutrition and modulation of cancer patients' metabolism: Supplementary, complementary or alternative anti-neoplastic therapy?[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2011, 668: S87–S90.
- [103] LIN Tie, YANG Jing, HONG Xuan, et al. Nutritional status in patients with advanced lung cancer undergoing chemotherapy: A prospective observational study[J]. *Nutrition and Cancer*, 2020, 72(7): 1225–1230.
- [104] CAAN B J, MEYERHARDT J A, KROENKE C H, et al. Explaining the obesity paradox: the association between body composition and colorectal cancer survival (C-SCANS Study)[J]. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2017, 26(7): 1008–1015.
- [105] CASTELLANA M, CONTE E, CIGNARELLI A, et al. Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis[J]. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2020, 21(3): 5–16.
- [106] WANG D, PASCUAL J M, YANG H, et al. Glut-1 deficiency syndrome: clinical, genetic, and therapeutic aspects[J]. *Annals of Neurology*, 2005, 57(1): 111–118.
- [107] WEXLER I D, HEMALATHA S G, MCCONNELI J, et al. Outcome of pyruvate dehydrogenase deficiency treated with ketogenic diets: Studies in patients with identical mutations[J]. *Neurology*, 1997, 49(6): 1655–1661.
- [108] KOSSOFF E H, ZUPEC-KANIA B A, AMARK P E, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the international ketogenic diet study group[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 304–317.