



生酮饮食在肿瘤放射治疗中的作用机制研究进展

韦玉琴¹, 肖宁¹, 莫锐兰¹, 许洪铭¹, 赵伟^{2*}

1. 广西医科大学研究生院, 南宁 530021

2. 广西医科大学第二附属医院放疗科, 南宁 530007

* 联系人, E-mail: zhaowei@gxmu.edu.cn

收稿日期: 2024-10-14; 接受日期: 2025-05-21; 网络版发表日期: 2025-08-06

广西研究生教育创新计划项目(批准号: YCSW2024242)和广西重点研发计划项目(批准号: RZ2400001773)资助

摘要 生酮饮食作为一种高脂肪、低碳水化合物的特殊饮食模式, 通过肿瘤代谢重编程策略, 有效限制了肿瘤细胞的能量供应, 进而对肿瘤的发生与发展产生了显著影响. 本文旨在综述生酮饮食在肿瘤放射治疗领域的应用情况, 并基于放射生物学的核心“4R”原则(即修复、再增殖、再氧合与再分布), 深入探讨生酮饮食与放射治疗联合应用时增强抗肿瘤效果的潜在机制, 以期揭示其在肿瘤治疗中的独特价值, 并为接受放射治疗的肿瘤患者提供饮食干预方面的基础研究参考, 进一步推动该领域的研究进展与临床应用.

关键词 生酮饮食, 肿瘤, 放射治疗

放射治疗主要通过自由基诱导的DNA损伤来杀灭肿瘤细胞, 是肿瘤综合治疗的重要组成部分^[1]. 2020年《全球癌症统计报告》数据显示, 我国约70%癌症患者需要放射治疗, 约有40%的早期癌症可以通过放射治疗根治^[2]. 一般来说, 放射治疗成功与否取决于放射生物学的“4R”原则: 再氧化、DNA损伤的再修复、细胞周期中细胞的再分布和再群体化^[3], “4R”理论是肿瘤放射治疗常规分割过程结果的关键决定因素, 它不仅有助于人们深入理解肿瘤对分割放射治疗的反应机制, 也是提升肿瘤局部控制率的重要研究方向.

生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种特殊的饮食模式, 其主要特征为高脂肪、低碳水化合物和蛋白质的摄入, 其中热量来源以脂肪为主. 在这种饮食状态下, 机体会进入生酮状态, 主要依赖酮体如 β -羟基丁酸(beta-hydroxybutyric acid, BHB)作为供能物质(图1)^[4].

KD最初用于治疗儿童难治性癫痫, 现已在多种疾病治疗中展现出潜在价值. 本文旨在全面阐述KD在肿瘤放射治疗中发挥的作用, 并基于放射生物学的“4R”原则, 深入探讨KD与放射治疗联合应用增强抗肿瘤作用的潜在机制, 以期在肿瘤治疗领域的研究和实践提供新的思路 and 方向.

1 生酮饮食在肿瘤放射治疗中的研究进展

KD在大多数研究中发挥抗肿瘤效应^[10], 并在与放射治疗、化学治疗和靶向治疗联合应用中表现出协同效应^[11].

1.1 生酮饮食在肿瘤放射治疗中的临床应用

在探索KD对肿瘤放射治疗影响的临床应用中, 一

引用格式: 韦玉琴, 肖宁, 莫锐兰, 等. 生酮饮食在肿瘤放射治疗中的作用机制研究进展. 中国科学: 生命科学

Wei Y Q, Xiao N, Mo R L, et al. Research on the mechanism of ketogenic diet in radiotherapy of tumors (in Chinese). Sci Sin Vitae, doi: 10.1360/SSV-2024-0297

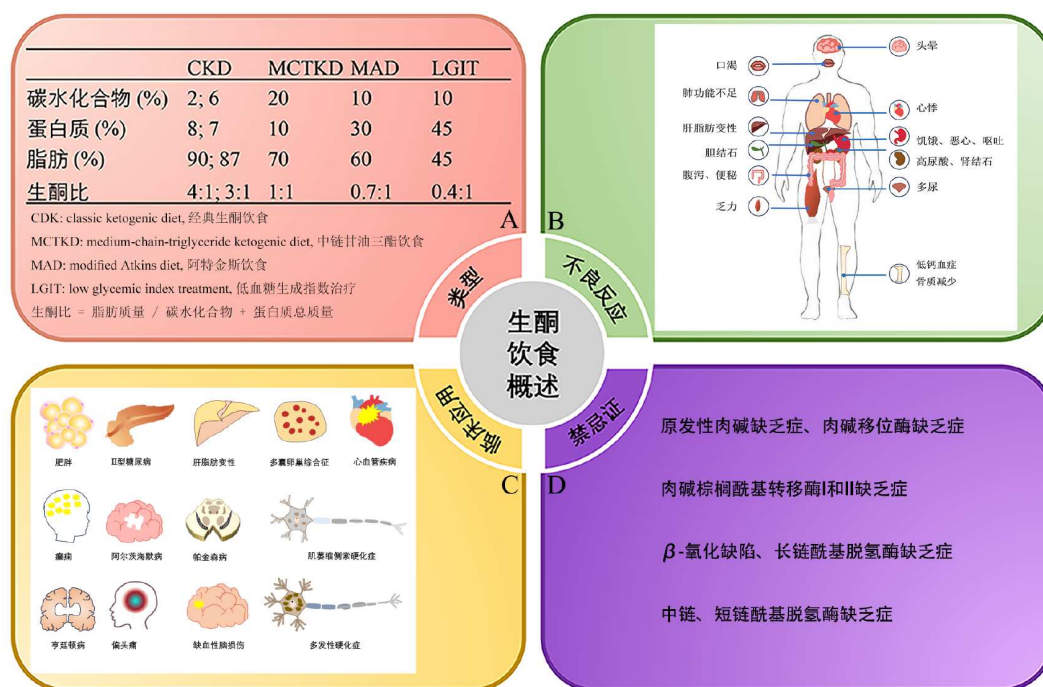


图 1 生酮饮食的概述。A: 生酮饮食的类型^[5,6]; B: 生酮饮食的不良反应^[7]; C: 生酮饮食的临床应用^[8]; D: 生酮饮食的禁忌证^[9]
Figure 1 Overview of the ketogenic diet. A: Types of ketogenic diet^[5,6]; B: adverse reactions to ketogenic diet^[7]; C: clinical applications of ketogenic diet^[8]; D: contraindications for ketogenic diet^[9]

系列研究成果揭示了KD在多种肿瘤治疗中的潜力。首先, 聚焦于脑胶质瘤的治疗, Schwartz等人^[12]的研究针对15例多形性胶质母细胞瘤患者, 采用KD联合放疗方案, 发现KD并未增加不良反应, 且有助于患者维持酮症状态, 进一步证实了KD在脑胶质瘤治疗中的安全性与可行性。此外, Champ等人^[13]通过一项回顾性研究, 观察了53例胶质瘤患者, 其中6例在放疗的同时辅以KD。研究结果显示, KD不仅能有效降低患者的血糖水平, 还表现出延长患者生存期的趋势, 这提示KD与放疗联合使用能够增强抗肿瘤效应。Woodhouse等人^[14]的研究则采用改良阿特金斯饮食(MAD)联合放疗治疗II~IV级脑胶质瘤患者, 结果显示, MAD具有放射致敏作用, 且具有较高的安全性、可行性和有效性。

在乳腺癌放疗领域, KD同样展现出积极的影响。研究表明, KD能够改善疾病导致的骨骼肌消耗, 维持患者的肌肉质量。一项由Klement等人^[15]进行的对照试验, 对比了KD与未指定标准饮食(SD)对接受放疗的乳腺癌患者身体成分的影响。结果显示, KD组在放疗期间空腹BHB浓度显著高于SD组, 且KD组患者的体重、无脂量和骨骼肌量在饮食开始后迅速下降, 尽管

这与水分流失有关, 但KD并未引起无脂肪或骨骼肌量的进一步实质性变化。值得注意的是, KD还与体重和脂肪量的逐渐减少相关, 并显著降低游离T3水平。同时, KD组的总体生活质量评分有所升高, 表明KD在提高患者生活质量方面也具有积极作用。

此外, Evangelidou等人^[16]的研究则展示了一个非小细胞肺癌脑转移患者的长期生存案例: 患者在放疗结束后, 通过两年的KD巩固治疗, 肺部及脑部病灶有所减小, 经过长达九年的KD维持, 脑部和肺部病灶大小保持稳定, 即使在中断KD后的两年内也未出现肿瘤复发。这一结果表明, 放疗后结合KD治疗可以显著改善转移性非小细胞肺癌患者的生存结局和临床预后。

在直肠癌的治疗中, KD同样展现出其独特的优势。Klement等人^[17]的一项临床研究纳入了41例直肠癌放疗患者, 结果发现, KD组患者血液中多项代谢标志物呈现有利变化: γ -谷氨酰转肽酶水平降低、甘油三酯-葡萄糖指数下降、高密度脂蛋白胆固醇/甘油三酯比值升高等。这些变化表明患者的代谢健康状况得到改善, 且该组患者的生活质量也更高。这一发现

为KD在直肠癌治疗中的应用提供了有力支持。此外, Klement^[18]的另一项研究表明, KD可以显著降低接受新辅助放疗的患者的体重和脂肪量, 同时保留骨骼肌质量, 并可能提高放疗效果, KD能够在保持体重的同时减少脂肪组织, 有利于放疗的顺利完成。在针对61名直肠癌、乳腺癌和头颈癌(HNC)患者的研究中, KD与脂肪量减少显著相关, 而在HNC患者中, 同步化疗是放疗期间体重、无脂肪和骨骼肌质量损失的最强预测因子, 但消耗KD却与这些测量的增加显著相关^[19]。这些初步结果不仅证实了先前关于KD安全性的报告, 还提供了摄入充足氨基酸的KD可以改善正在治愈的癌症患者在放疗期间身体组成的重要迹象。

1.2 生酮饮食在肿瘤放射治疗中的基础研究

在恶性肿瘤放射治疗领域, KD的基础研究已展现出显著成效。然而, 需要注意的是, 由于鼠与人的饮食偏好不同, KD在动物模型的结果仅能作为参考, 尚不能为临床提供结论性的意见^[20]。首先, 在恶性胶质瘤的研究中, Woolf等人^[21]发现, KD能显著强化放射治疗的抗肿瘤效应, 有效延长恶性胶质瘤小鼠的生存周期。这一发现为生酮饮食在恶性胶质瘤治疗中的应用提供了有力的证据支持。进一步地, Abdelwahab等人^[22]在恶性神经胶质瘤小鼠模型中探索了KD联合放疗的效果, 结果显示, KD能够显著提升小鼠血清BHB水平, 从而延长中位生存期。这些研究不仅揭示了KD在恶性胶质瘤放射治疗中的潜在价值, 也为后续的临床试验提供了理论基础。在胰腺癌小鼠模型的研究中, 同样也观察到了KD对肿瘤治疗的有益影响: KD能够提高胰腺癌小鼠对放射治疗的敏感性, 当KD与放疗联合应用时, 小鼠的肿瘤进展速度明显减慢, 存活率也显著提高^[23]。

类似地, 对于肺癌的研究, Allen等人^[24]在肺癌移植瘤小鼠模型中观察到KD联合放疗能显著减缓肿瘤生长速率并延长生存期。生酮饮食与放化疗在增强肿瘤细胞氧化应激方面存在协同作用, 使得肺癌异种模型中放化疗的效果进一步提高^[25]。此外, 肖苓^[26]的研究发现, 生酮饮食通过降低葡萄糖供应并增加脂肪供能比, 有助于增强LLC荷瘤小鼠的放疗抑瘤效果。然而, 在头颈癌领域中, 一项研究在评估KD在小鼠头颈癌异种移植手术中与放疗相结合的效果时发现饮食依从性面临一定挑战, 但这一组合仍展现出广阔的应用

前景^[27]。这表明KD在头颈癌放射治疗中也具有潜在的应用价值, 值得进一步深入研究和探索。

此外, 研究发现, 葡萄糖缺乏会减缓正常乳腺上皮细胞增殖, 但补充BHB可促进其增殖与生长, 表明正常乳腺上皮细胞能代谢酮体并在生酮条件下存活^[28]。相比之下, 葡萄糖剥夺对肿瘤细胞的生长抑制远超正常细胞, KD通过降低葡萄糖、诱导生理性酮症, 剥夺乳腺癌细胞能量, 抑制其增殖^[29]。Mathews等人^[30]指出, 高糖酵解的乳腺癌细胞系MDA-MB-231在葡萄糖剥夺下受到显著影响, 生长周期缩短; 而当低糖环境被解除后, 部分细胞能恢复活力。这也意味着, 葡萄糖缺乏使肿瘤细胞(尤其是MDA-MB-231)处于低生长状态时, 联合其他治疗或能提高疗效, 因此肿瘤细胞治疗敏感性可能增加。因此, 精准调控肿瘤能量代谢结合其他治疗手段, 或为肿瘤治疗提供新策略, 进一步证实了生酮饮食在增强放疗效果上的潜力。

2 生酮饮食联合放射治疗增强抗肿瘤作用的机制

常规分割放疗作为放射治疗领域的主流分次治疗方式, 其背后蕴含的生物学原理基于对肿瘤细胞与正常组织对辐射反应的深刻认识。其中, 放射生物学的“4R”原则扮演着至关重要的角色, 它不仅揭示了放疗效果的内在机制, 而且与细胞代谢过程紧密相连^[31]。以下将在“4R”原则这一框架内探讨生酮饮食增强放疗抗肿瘤效应的潜在机制(图2)。

2.1 再氧合(reoxygenation)

在肿瘤放射治疗中, 射线优先杀灭富氧的敏感肿瘤细胞, 治疗后肿瘤组织内细胞总数减少, 乏氧细胞比例上升, 耗氧降低, 血管密度相对提升。随后, 乏氧细胞逐渐转为氧合状态, 对射线敏感性增强。然而, 在肿瘤进展与转移过程中, 多种血管生成因子, 如VEGF, IL-8, TNF- α 和HIF促进异常血管生成^[36,37], 导致供氧不足和缺氧反应, 增强肿瘤细胞的放射抗性^[38,39]。有研究显示, 辐射造成的亚致死性活性氧水平可促进乳腺癌细胞生长和存活, 并诱导其转化为具有自我更新能力的治疗抵抗性细胞表型^[40], 即肿瘤细胞依赖有氧糖酵解导致活性氧水平上升, 并利用此过程进行抗氧化保护。在胶质母细胞瘤中, KD降低缺氧相关蛋白和

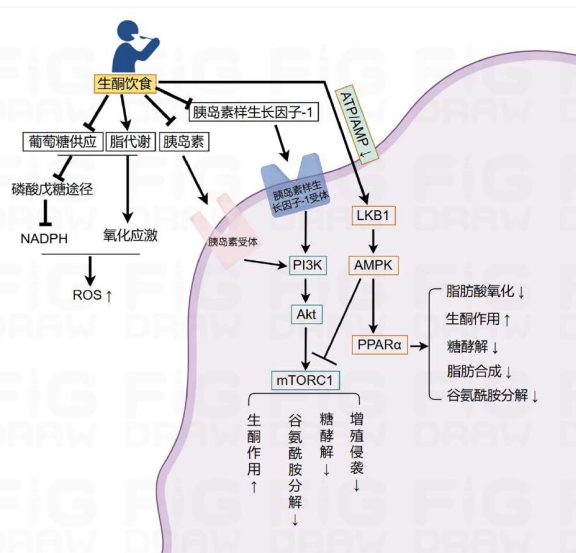


图 2 生酮饮食抗肿瘤作用机制模式图: KD通过调节糖与脂代谢, 加剧肿瘤细胞氧化应激。它削减NADPH合成, 经由线粒体途径提升ROS水平^[24]; 胰岛素/胰岛素样生长因子-1激活PI3K-Akt-mTOR通路, 改变代谢模式, 促进肿瘤增殖与侵袭^[32]; 同时, 此过程还抑制了PPAR α , 削弱生酮作用^[33]; 但KD通过降低ATP/AMP水平, 激活了LKB1-AMPK-PPAR α 信号通路, 逆转此效应。AMPK与PPAR α 协同, 然而, KD从而抵消了这一负面效应。AMPK不仅抑制了mTORC1, 还与PPAR α 协同, 抑制代谢并特异性杀伤肿瘤细胞^[34,35]

Figure 2 Schematic diagram of anti-tumor mechanisms of ketogenic diet. Ketogenic diet exacerbates oxidative stress in tumor cells by regulating glucose and lipid metabolism. It reduces NADPH synthesis and increases ROS levels via the mitochondrial pathway^[24]. The insulin/insulin-like growth factor-1 (IGF-1) axis activates the PI3K-Akt-mTOR pathway, altering metabolic patterns and promoting tumor proliferation and invasion^[32]. This process simultaneously inhibits PPAR α , thereby attenuating ketogenic effects^[33]. However, KD activates the LKB1-AMPK-PPAR α signaling pathway by reducing ATP/AMP levels, reversing this inhibitory effect. Although AMPK and PPAR α exhibit synergistic effects, KD counteracts the negative consequences through dual mechanisms: AMPK not only inhibits mTORC1 but also cooperates with PPAR α to suppress tumor metabolism and specifically eliminate tumor cells^[34,35]

基因表达, 抑制血管生成和侵袭, 使血管正常化并解除缺氧状态, 提高放疗敏感性^[41]。其中, KD联合放射治疗可能通过调节肿瘤微环境的微血管生成, 促进血管系统正常化, 增强免疫杀伤作用, 使更多氧气输送至肿瘤细胞, 从而增强其放射敏感性^[31]。此外, KD能够提高脂质氧化使谷胱甘肽系统饱和, 诱导肿瘤细胞发生铁死亡, 发挥抗肿瘤作用^[42]。同时, BHB代谢减少活性氧产生, 保护正常细胞免受损伤^[43]。实体瘤中存在乏氧区域, 这些区域的肿瘤细胞由于氧供应不足而对放疗治疗的敏感性降低。KD通过改变肿瘤细胞的代谢模

式, 从葡萄糖代谢转为脂肪代谢, 可能有助于改善肿瘤内部的氧供情况。此外, 一些使用生酮饮食的动物实验和早期临床研究证明了酮体会带来多种益处: 改善血管内皮功能、改善氧化应激和线粒体功能及促进心脏重塑等^[44]。也就是说, KD可能通过影响血管生成和血液流动, 进一步促进肿瘤内部的再氧合, 从而提高放疗的敏感性。这种再氧合效应有助于使原本对放疗不敏感的乏氧肿瘤细胞变得敏感, 从而增强放射治疗的抗肿瘤效果。

2.2 修复(repair)

在放射治疗过程中, 肿瘤细胞会受到电离辐射的损伤, 部分细胞会发生亚致死损伤或潜在致死损伤。这些损伤在适宜的条件下可能会被修复, 从而使肿瘤细胞存活下来。KD通过降低血糖水平和胰岛素样生长因子等生长因子的水平, 可以抑制肿瘤细胞的代谢和增殖能力, 进而减少其修复损伤的可能性^[45]。此外, 生酮饮食还可能通过影响肿瘤细胞的DNA修复机制, 进一步抑制其修复能力, 从而增强放疗的抗肿瘤效应。细胞进行DNA损伤修复的过程依赖ATP, 而KD限制了肿瘤细胞的能量供应, 抑制糖酵解, 可能会进一步损害肿瘤细胞的DNA损伤修复能力^[31]。Elamin等人^[46]研究发现, KD可通过调节NAD⁺酶(nicotinamide adenine dinucleotide)来减轻DNA损伤。此外, 葡萄糖缺乏通过阻断组蛋白乙酰化进一步损害肿瘤细胞DNA损伤修复的能力, 增强其辐射敏感性^[47]。

2.3 再分布(redistribution)

在放射治疗过程中, 不同增殖周期的肿瘤细胞对射线的敏感程度各异, 其中M期最为敏感, S期敏感性最差。射线首先清除敏感的肿瘤细胞, 导致细胞周期发生变动。这一变动过程受到细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的精细调控^[48]。研究表明, 肿瘤细胞中CDKs过度活跃会导致细胞周期进程异常和检查点失调, 进而促进肿瘤发展^[49]。值得注意的是, KD可能会推动肿瘤细胞周期进展, 使更多细胞停留在对射线高度敏感的M期, 这一特点使得肿瘤细胞在受到饮食干预与放疗联合治疗时更为脆弱^[34]。ER⁺乳腺癌细胞可通过特定的信号传导途径(如AKT/mTOR)推动细胞周期进展^[50], 但在生酮环境下, 肿瘤细胞会抑制这些信号传导途径, 导致细胞死亡^[51]。此

外, KD还能影响正常细胞的周期分布, 使它们更多地处于非分裂状态, 从而增强对辐射的耐受性^[34]. 换句话说, KD通过调控肿瘤细胞周期, 使其累积于对射线最为敏感的M期, 从而与放射治疗协同作用, 增强抗癌效果.

2.4 再增殖(repopulation)

放射治疗后, 肿瘤细胞可能会通过再群体化过程恢复增殖能力, 从而对放射治疗产生抵抗. 生酮饮食通过抑制肿瘤细胞的代谢和增殖能力, 可以减缓这一过程的发生. 其中, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)作为促进细胞生长和增殖的关键因子, 已被证实与放射治疗抵抗密切相关^[52,53]. KD或BHB抑制了mTOR信号通路和抑制癌细胞增殖^[53]. PI3K/mTOR抑制剂通过降低G₁期DNA双链断裂的修复程度^[54]以及减少肿瘤血管生成, 有效增强了放射治疗的杀伤作用, 进而提高了治疗的敏感性^[55,56]. 此外, 研究还发现, 葡萄糖缺乏会影响不同乳腺癌细胞系的信号传导途径, 进而降低其增殖能力^[28]. 生酮饮食不仅可以减弱STAT3和c-Src等信号途径的传导, 促进活性氧的产生, 从而抑制癌细胞的间充质标志物并促进其分化表型, 进而抑制乳腺癌细胞的生长和肺转移^[57]; 还可以降低细胞增殖标志物如Ki-67的水平, 从而有效抑制胶质母细胞瘤的生长^[58,59]. 此外, 生酮饮食还可能通过影响肿瘤细胞的凋亡和自噬等过程, 进一步抑制其再群体化能力^[60]. 这种抑制作用有助于延长放疗后肿瘤细胞的存活时间, 从而增强放疗的抗肿瘤效应.

综上, KD在“4R”原则框架内通过影响肿瘤细胞的修复、再分布、再氧合和再群体化等过程, 可以增强放射治疗的抗肿瘤效应. 这种增强作用可能涉及多个方面的机制, 包括改变肿瘤细胞的代谢模式、促进肿瘤内部的再氧合以及抑制肿瘤细胞的增殖和修复能力等. 然而, 需要注意的是, KD作为辅助治疗手段的具体效果和机制仍需进一步深入研究和验证.

3 存在问题

目前的研究对KD在肿瘤防治中的效应尚未达成一致^[61]. 小鼠的代谢率远高于人类, 也就意味着KD在小鼠模型上观察到的效果可能不适用于人类^[62,63]. 临床前研究的数据虽然具有一定的参考价值, 但其中的

结论并不总能完全反映人类真实临床情况. 因此KD在肿瘤治疗中存在的不良反应和问题也不可忽视.

3.1 不良反应及禁忌证

虽然放射治疗和KD各自在肿瘤治疗中扮演着重要角色, 但同时也可能引发一系列不良反应. 在应用KD的早期阶段, 胃肠道紊乱是最常见的并发症之一, 患者可能会出现恶心、呕吐、腹泻等不适症状^[64,65]. 此外, KD的膳食纤维含量较低, 易导致患者便秘^[66]. 而放射治疗也可能引发恶心、呕吐、食欲减退和腹泻等消化系统问题. 因此, 当KD与放射治疗联合使用时, 胃肠道反应可能会加剧. 由于KD严格限制碳水化合物的摄入, 可能导致血糖水平下降, 严重时可能诱发酮症酸中毒^[67,68]. 放射治疗也可能影响患者的代谢状态, 进一步增加血糖异常和酮症酸中毒的风险^[69]. 当放射治疗导致患者食欲减退、进食减少时, 两者联合更容易出现低血糖和酮体生成过多的情况. 长期限制碳水化合物的摄入还会导致糖异生过程消耗大量蛋白质和钙, 从而导致低蛋白血症^[70]、低钙血症, 甚至骨质减少^[71]. 而放射治疗也会消耗大量的能量和营养素, 进一步加重营养不良的状况^[72]. 此外, 高脂肪摄入也是KD的一个特点, 长期高脂肪饮食可能导致脂肪肝、胆固醇水平改变, 甚至增加胆结石的风险^[73,74]. 糖和盐的保水性较强, 使用KD过程中肝糖原的消耗会导致患者大量排水^[75], 同时胰岛素水平降低也会使肾脏排水排钠增加, 一方面使患者感到口渴并多尿, 另一方面大量失水会导致尿酸浓度升高, 进而增加肾脏的代谢负荷, 使痛风、肾结石、代谢性酸中毒等风险增加^[76,77].

此外, KD并不适用于存在特定代谢障碍或疾病状态的患者: 脂肪代谢障碍的患者无法有效处理高脂肪饮食, 使用KD可能加重其病情; 肝肾功能损害的患者在代谢过程中可能会遇到障碍, 无法有效清除KD产生的代谢产物, 这可能导致毒素积累并加重肝脏和肾脏的负担; 线粒体DNA缺失相关肌病、卟啉症或丙酮酸激酶缺乏症等代谢障碍疾病的患者存在特定的代谢缺陷, 也不宜采用这一饮食模式^[4,67].

3.2 生酮饮食抗肿瘤效应的争议

首先, 在临床实践中, KD对于非转移性头颈部癌症患者在接受放化疗时的辅助治疗作用亦未能展现出明显优势. 与正常饮食的患者相比, 采用KD的患者的

无进展生存率和总生存率均未出现显著提升, 这表明在头颈部癌症的治疗中, KD可能并非一个有效的辅助治疗手段^[78]。此外, 在乳腺癌患者的临床应用中, KD亦未能显著改善患者的临床症状、生活质量或体力活动水平^[15,18,19], 且在甲状腺激素、电解质、白蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)及氨等生化指标方面亦未见明显改善^[79]。同时, KD也未能有效缓解乳腺癌患者的肿瘤病灶^[80]。这些结果进一步凸显了生酮饮食在肿瘤治疗中的局限性, 提示在放疗期间限制饮食可能会对患者的治疗结局产生不利影响。

其次, 在恶性肿瘤小鼠模型的研究中, KD的抗肿瘤作用亦展现出一定的负面影响。例如, 在胶质母细胞瘤的研究中, KD未能有效遏制肿瘤生长, 反而促进了肿瘤的进展^[81,82], 这可能与肿瘤细胞的高度代谢可塑性及其对不同代谢底物的适应能力有关。同样, 在上皮性卵巢癌小鼠模型的研究中, KD通过上调脂肪酸代谢及其调控途径, 导致脂肪酸和谷氨酰胺代谢物的富集, 进而促进了肿瘤的进展^[83]。此外, KD还会促进肾细胞癌分泌炎症细胞因子, 引发继发性非转移性肝功能障碍^[84]。在肿瘤恶病质小鼠模型中, KD虽能诱发肿瘤铁死亡并延缓肿瘤生长, 但同时也加速了恶病质进程, 缩短了小鼠的生存期^[42]。这些研究结果表明, 在某些情况下, KD可能会加剧肿瘤的恶性程度。

在细胞层面的研究中, BHB对乳腺癌细胞的作用机制显得颇为复杂。具体而言, 生理浓度(3 mmol/L)的BHB虽能影响乳腺癌细胞的能量代谢模式, 却未能直接抑制其增殖或显著改变其对放疗、化疗的反应性^[85], 这表明单纯依靠BHB难以直接达成乳腺癌的治疗目标。此外, 不同乳腺癌细胞亚型对BHB的反应亦呈现差异性。Maldonado等人^[28]的研究指出, 管腔A型乳腺癌亚型的MCF-7和T-47D细胞在葡萄糖匮乏时, 对BHB的介入表现出一定的耐受性, 其增殖能力未随

BHB浓度的提升而发生显著变化, 这提示此类细胞在葡萄糖供应不足时可能不依赖或无法有效利用酮体进行代谢活动。因此, 对于此类乳腺癌亚型的患者而言, 生酮饮食或许并非一个有效的治疗选择, 这与先前关于高脂肪摄入可能加速肿瘤发展的观点相呼应^[29]。另一方面, 癌细胞代谢模式的转变是其区别于正常细胞的重要特征之一, 这种转变与表观遗传过程如翻译后组蛋白修饰等密切相关。Mehdikhani等人^[86]的研究揭示了三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-231具备高度的代谢可塑性, 这种特性使得该细胞系能够减轻由葡萄糖缺乏及BHB补充所触发的代谢重编程效应, 并中和组蛋白H3丁酰化或乙酰化的相关变化, 从而维持其生存与增殖能力。由此, 生酮饮食在抗肿瘤效应方面存在诸多争议, 其机制复杂且在不同肿瘤类型及患者中表现出显著的差异性。

4 总结与展望

综上所述, 目前对于生酮饮食在肿瘤治疗中的作用仍存在很多争议和不确定性。因此, 在推广生酮饮食作为肿瘤治疗手段之前, 仍需要进行更多的深入研究。例如, 在分子水平上探索与生酮饮食相关的肿瘤预后标志物是一个重要的方向, 这有助于我们筛选出那些可能从生酮饮食联合放射治疗中获益更大的患者, 更精准地将生酮饮食应用于肿瘤治疗中, 从而提高治疗效果并减少不必要的副作用。同时, 也需要通过更大规模的随机对照临床试验来验证生酮饮食在肿瘤治疗中的安全性和有效性, 并确定其最佳实施策略。总之, 生酮饮食联合放射治疗在肿瘤治疗中的作用仍然是一个充满挑战和机遇的领域, 通过更深入的研究和更科学的临床试验, 有望为肿瘤患者探索出更好的临床结局。

参考文献

- 1 Mercier B D, Tizpa E, Philip E J, et al. Dietary interventions in cancer treatment and response: a comprehensive review. *Cancers*, 2022, 14: 5149
- 2 Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71: 209–249
- 3 Pajonk F, Vlashi E, McBride W H. Radiation resistance of cancer stem cells: the 4 R's of radiobiology revisited. *Stem Cells*, 2010, 28: 639–648
- 4 Makuku R, Sinaei Far Z, Khalili N, et al. The role of ketogenic diet in the treatment of neuroblastoma. *Integr Cancer Ther*, 2023, 22: 15347354221150787

- 5 Shi H P. Ketogenic therapy in tumors (in Chinese). *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2016, 3: 66–70 [石汉平. 肿瘤生酮疗法. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2016, 3: 66–70]
- 6 Wells J, Swaminathan A, Paseka J, et al. Efficacy and safety of a ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy—a review. *Nutrients*, 2020, 12: 1809
- 7 Sondhi V, Agarwala A, Pandey R M, et al. Efficacy of ketogenic diet, modified atkins diet, and low glycemic index therapy diet among children with drug-resistant epilepsy. *JAMA Pediatr*, 2020, 174: 944
- 8 Corsello A, Trovato C M, Di Profio E, et al. Ketogenic diet in children and adolescents: the effects on growth and nutritional status. *Pharmacol Res*, 2023, 191: 106780
- 9 Kossoff E H, Zupec-Kania B A, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*, 2018, 3: 175–192
- 10 Klement R J. Beneficial effects of ketogenic diets for cancer patients: a realist review with focus on evidence and confirmation. *Med Oncol*, 2017, 34: 132
- 11 Klement R J. Anti-tumor effects of ketogenic diets and their synergism with other treatments in mice: Bayesian evidence synthesis of 1755 individual mouse survival data. *Biomed J*, 2024, 47: 100609
- 12 Schwartz K A, Noel M, Nikolai M, et al. Investigating the ketogenic diet as treatment for primary aggressive brain cancer: challenges and lessons learned. *Front Nutr*, 2018, 5: 11
- 13 Champ C E, Palmer J D, Volek J S, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*, 2014, 117: 125–131
- 14 Woodhouse C, Ward T, Gaskill-Shipley M, et al. Feasibility of a modified atkins diet in glioma patients during radiation and its effect on radiation sensitization. *Curr Oncol*, 2019, 26: 433–438
- 15 Klement R J, Champ C E, Kämmerer U, et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III—final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast Cancer Res*, 2020, 22: 94
- 16 Evangeliou A E, Spilioti M G, Vassilakou D, et al. Restricted ketogenic diet therapy for primary lung cancer with metastasis to the brain: a case report. *Cureus*, 2022, 14: e27603
- 17 Klement R J, Meyer D, Kanzler S, et al. Ketogenic diets consumed during radio-chemotherapy have beneficial effects on quality of life and metabolic health in patients with rectal cancer. *Eur J Nutr*, 2022, 61: 69–84
- 18 Klement R J, Koebrunner P S, Meyer D, et al. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: IV. Final results of the KETOCOMP study for rectal cancer patients. *Clin Nutr*, 2021, 40: 4674–4684
- 19 Klement R J, Schäfer 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 Trad Complement Med*, 2020, 10: 180–187
- 20 Cai L, Xia X, Gu Y, et al. Opposite effects of low-carbohydrate high-fat diet on metabolism in humans and mice. *Lipids Health Dis*, 2023, 22: 191
- 21 Woolf E C, Syed N, Scheck A C. Tumor metabolism, the ketogenic diet and β -hydroxybutyrate: novel approaches to adjuvant brain tumor therapy. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9: 122
- 22 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. *PLoS One*, 2012, 7: e36197
- 23 Yang L, TeSlaa T, Ng S, et al. Ketogenic diet and chemotherapy combine to disrupt pancreatic cancer metabolism and growth. *Med*, 2022, 3: 119–136.e8
- 24 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. *Clin Cancer Res*, 2013, 19: 3905–3913
- 25 Zhang F. Effects of ketogenic diet on subcutaneous xenograft tumor growth in nude mice with human lung cancer (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Shijiazhuang: Hebei Medical University, 2020 [张凡. 生酮饮食对人肺癌裸鼠皮下移植瘤生长影响的研究. 硕士学位论文. 石家庄: 河北医科大学, 2020]
- 26 Xiao L. Effect of modified ketogenic diet on radiosensitivity of LLC tumor-bearing mice (in Chinese). Dissertation for Master's Degree. Chengdu: University of Electronic Science and Technology of China, 2021 [肖苓. 改良生酮饮食对LLC荷瘤小鼠放疗敏感性的影响. 硕士学位论文. 成都: 电子科技大学, 2021]

- 27 Ma D C, Anderson C M, Rodman S N, et al. Ketogenic diet with concurrent chemoradiation in head and neck squamous cell carcinoma: preclinical and phase 1 trial results. [Radiat Res](#), 2021, 196: 213–224
- 28 Maldonado R, Talana C, Song C, et al. β -Hydroxybutyrate does not alter the effects of glucose deprivation on breast cancer cells. [Oncol Lett](#), 2020, 21: 65
- 29 Lorenzo P M, Crujeiras A B. Potential effects of nutrition-based weight loss therapies in reversing obesity-related breast cancer epigenetic marks. [Food Funct](#), 2021, 12: 1402–1414
- 30 Mathews E H, Visagie M H, Meyer A A, et al. *In vitro* quantification: Long-term effect of glucose deprivation on various cancer cell lines. [Nutrition](#), 2020, 74: 110748
- 31 Klement R J. The influence of ketogenic therapy on the 5 R's of radiobiology. [Int J Radiat Biol](#), 2019, 95: 394–407
- 32 Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation. [Cell](#), 2011, 144: 646–674
- 33 Sengupta S, Peterson T R, Laplante M, et al. mTORC1 controls fasting-induced ketogenesis and its modulation by ageing. [Nature](#), 2010, 468: 1100–1104
- 34 Klement R J, Champ C E. Calories, carbohydrates, and cancer therapy with radiation: exploiting the five R's through dietary manipulation. [Cancer Metastasis Rev](#), 2014, 33: 217–229
- 35 Grabacka M, Pierzchalska M, Reiss K. Peroxisome proliferator activated receptor α ligands as anticancer drugs targeting mitochondrial metabolism. [Curr Pharm Biotechnol](#), 2013, 14: 342–356
- 36 Kabakov A E, Yakimova A O. Hypoxia-induced cancer cell responses driving radioresistance of hypoxic tumors: approaches to targeting and radiosensitizing. [Cancers](#), 2021, 13: 1102
- 37 Graham K, Unger E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. [Int J Nanomedicine](#), 2018, Volume 13: 6049–6058
- 38 Wu P, Gao W, Su M, et al. Adaptive mechanisms of tumor therapy resistance driven by tumor microenvironment. [Front Cell Dev Biol](#), 2021, 9: 641469
- 39 Berg T J, Pietras A. Radiotherapy-induced remodeling of the tumor microenvironment by stromal cells. [Semin Cancer Biol](#), 2022, 86: 846–856
- 40 de Heer E C, Jalving M, Harris A L. HIFs, angiogenesis, and metabolism: Elusive enemies in breast cancer. [J Clin Invest](#), 2020, 130: 5074–5087
- 41 Woolf E C, Curley K L, Liu Q, et al. The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. [PLoS One](#), 2015, 10: e0130357
- 42 Ferrer M, Mourikis N, Davidson E E, et al. Ketogenic diet promotes tumor ferroptosis but induces relative corticosterone deficiency that accelerates cachexia. [Cell Metab](#), 2023, 35: 1147–1162.e7
- 43 Deng Y, Xie M, Li Q, et al. Targeting mitochondria-inflammation circuit by β -hydroxybutyrate mitigates HFpEF. [Circ Res](#), 2021, 128: 232–245
- 44 Yurista S R, Chong C R, Badimon J J, et al. Therapeutic potential of ketone bodies for patients with cardiovascular disease. [J Am Coll Cardiol](#), 2021, 77: 1660–1669
- 45 Hopkins B D, Pauli C, Du X, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. [Nature](#), 2018, 560: 499–503
- 46 Elamin M, Ruskin D N, Masino S A, et al. Ketogenic diet modulates NAD⁺-dependent enzymes and reduces DNA damage in hippocampus. [Front Cell Neurosci](#), 2018, 12: 263
- 47 Ampferl R, Rodemann H P, Mayer C, et al. Glucose starvation impairs DNA repair in tumour cells selectively by blocking histone acetylation. [Radiother Oncol](#), 2018, 126: 465–470
- 48 Sofi S, Mehraj U, Qayoom H, et al. Cyclin-dependent kinases in breast cancer: expression pattern and therapeutic implications. [Med Oncol](#), 2022, 39: 106
- 49 Gupta A, Dagar G, Chauhan R, et al. Cyclin-dependent kinases in cancer: role, regulation, and therapeutic targeting. [Adv Protein Chem Struct Biol](#), 2023, 135: 21–55
- 50 Ding L, Cao J, Lin W, et al. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer. [Int J Mol Sci](#), 2020, 21: 1960
- 51 Zhuang Y, Chan D K, Haugrud A B, et al. Mechanisms by which low glucose enhances the cytotoxicity of metformin to cancer cells both *in vitro* and *in vivo*. [PLoS One](#), 2014, 9: e108444
- 52 Woo Y, Lee H J, Jung Y M, et al. mTOR-mediated antioxidant activation in solid tumor radioresistance. [J Oncol](#), 2019, 2019: 1–11
- 53 Qin J, Huang X, Gou S, et al. Ketogenic diet reshapes cancer metabolism through lysine β -hydroxybutyrylation. [Nat Metab](#), 2024, 6: 1505–1528

- 54 Subtil F S B, Gröbner C, Recknagel N, et al. Dual PI3K/mTOR inhibitor NVP-BEZ235 leads to a synergistic enhancement of cisplatin and radiation in both HPV-negative and -positive HNSCC cell lines. *Cancers*, 2022, 14: 3160
- 55 Li R, Liu Y, Liu H, et al. Ketogenic diets and protective mechanisms in epilepsy, metabolic disorders, cancer, neuronal loss, and muscle and nerve degeneration. *J Food Biochem*, 2020, 44: e13140
- 56 Miyasaka A, Oda K, Ikeda Y, et al. PI3K/mTOR pathway inhibition overcomes radioresistance via suppression of the HIF1- α /VEGF pathway in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 2015, 138: 174–180
- 57 Gluschnaider U, Hertz R, Ohayon S, et al. Long-chain fatty acid analogues suppress breast tumorigenesis and progression. *Cancer Res*, 2014, 74: 6991–7002
- 58 Maeyama M, Tanaka K, Nishihara M, et al. Metabolic changes and anti-tumor effects of a ketogenic diet combined with anti-angiogenic therapy in a glioblastoma mouse model. *Sci Rep*, 2021, 11: 79
- 59 Morscher R J, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger R G, et al. Inhibition of neuroblastoma tumor growth by ketogenic diet and/or calorie restriction in a CD1-Nu mouse model. *PLoS One*, 2015, 10: e0129802
- 60 Xiao Q, Deng B, Akbari A, et al. The ketogenic diet could improve the efficacy of curcumin and *Oldenlandia diffusa* extract in the treatment of gastric cancer by increasing miR340 expression and apoptosis mediated by autophagy, oxidative stress, and angiogenesis. *J Food Biochem*, 2022, 46: e14407
- 61 Lv M, Zhu X, Wang H, et al. Roles of caloric restriction, ketogenic diet and intermittent fasting during initiation, progression and metastasis of cancer in animal models: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9: e115147
- 62 Azzu V, Valencak T G. Energy metabolism and ageing in the mouse: a mini-review. *Gerontology*, 2017, 63: 327–336
- 63 Demetrius L. Of mice and men. When it comes to studying ageing and the means to slow it down, mice are not just small humans. *EMBO Rep*, 2005, 6: S39–S44
- 64 Cortez N E, Mackenzie G G. Ketogenic diets in pancreatic cancer and associated cachexia: cellular mechanisms and clinical perspectives. *Nutrients*, 2021, 13: 3202
- 65 Chung H Y, Park Y K. Rationale, feasibility and acceptability of ketogenic diet for cancer treatment. *J Cancer Prev*, 2017, 22: 127–134
- 66 van der Louw E J T M, Olieman J F, van den Bemt P M L A, et al. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11: 1758835919853958
- 67 Zweers H, van Wegberg A M J, Janssen M C H, et al. Ketogenic diet for mitochondrial disease: a systematic review on efficacy and safety. *Orphanet J Rare Dis*, 2021, 16: 295
- 68 Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *J Transl Med*, 2019, 17: 356
- 69 Chinese Society of Nutrition Oncology, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Li T, et al. Nutritional therapy guidelines for radiotherapy patients (2024 edition) (in Chinese). *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2024, 11: 629–637 [中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 李涛, 等. 放疗患者的营养治疗指南(2024版). 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2024, 11: 629–637]
- 70 Weber D D, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, et al. Ketogenic diet in the treatment of cancer—where do we stand? *Mol Metab*, 2020, 33: 102–121
- 71 Martin-McGill K J, Marson A G, Tudur Smith C, et al. Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study. *J Neurooncol*, 2020, 147: 213–227
- 72 Li T, Lv J H, Lang J Y, et al. Expert consensus on nutrition therapy in cancer patients receiving radiotherapy (in Chinese). *Electron J Metab Nutr Cancer*, 2018, 5: 358–365 [李涛, 吕家华, 郎锦义, 等. 恶性肿瘤放疗患者营养治疗专家共识. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2018, 5: 358–365]
- 73 Nuwaylati D, Eldakhakhny B, Bima A, et al. Low-carbohydrate high-fat diet: a SWOC analysis. *Metabolites*, 2022, 12: 1126
- 74 Włodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease). *Nutrients*, 2019, 11: 169
- 75 Di Raimondo D, Buscemi S, Musiari G, et al. Ketogenic diet, physical activity, and hypertension—a narrative review. *Nutrients*, 2021, 13: 2567
- 76 Köse E, Köse M, Edizer S, et al. Different clinical presentation in a patient with two novel pathogenic variants of the FBXL4 gene. *Turk J Pediatr*, 2020, 62: 652–656
- 77 Ward K E, Ramsay J, Vu B J. A case of severe metabolic acidosis in the setting of a strict ketogenic diet. *Cureus*, 2023, 15: e38741
- 78 Klement R J, Sweeney R A. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: V. Final results of the KETOCOMP study for head and neck cancer patients. *Strahlenther Onkol*, 2022, 198: 981–993
- 79 Khodabakhshi A, Seyfried T N, Kalamian M, et al. Does a ketogenic diet have beneficial effects on quality of life, physical activity or biomarkers

- in patients with breast cancer: a randomized controlled clinical trial. *Nutr J*, 2020, 19: 87
- 80 Schmid S M, Eichholzer M, Bovey F, et al. Impact of body mass index on compliance and persistence to adjuvant breast cancer therapy. *Breast*, 2012, 21: 487–492
- 81 Sperry J, Condro M C, Guo L, et al. Glioblastoma utilizes fatty acids and ketone bodies for growth allowing progression during ketogenic diet therapy. *iScience*, 2020, 23: 101453
- 82 De Feyter H M, Behar K L, Rao J U, et al. A ketogenic diet increases transport and oxidation of ketone bodies in RG2 and 9L gliomas without affecting tumor growth. *Neuro Oncol*, 2016, 18: 1079–1087
- 83 AlHilli M M, Rhoades E E, Chau D, et al. Unrestricted ketogenic diet feeding enhances epithelial ovarian cancer growth *in vivo*. *Nutrients*, 2023, 15: 2730
- 84 Vidali S, Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger R G, et al. The ketogenic diet is not feasible as a therapy in a CD-1 nu/nu mouse model of renal cell carcinoma with features of Stauffer's syndrome. *Oncotarget*, 2017, 8: 57201–57215
- 85 Bartmann C, Janaki Raman S R, Flöter J, et al. Beta-hydroxybutyrate (3-OHB) can influence the energetic phenotype of breast cancer cells, but does not impact their proliferation and the response to chemotherapy or radiation. *Cancer Metab*, 2018, 6: 8
- 86 Mehdikhani F, Ghahremani H, Nabati S, et al. Histone butyrylation/acetylation remains unchanged in triple negative breast cancer cells after a long term metabolic reprogramming. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20: 3597–3601

Research on the mechanism of ketogenic diet in radiotherapy of tumors

WEI YuQin¹, XIAO Ning¹, MO RuiLan¹, XU HongMing¹ & ZHAO Wei^{2*}

¹ Graduate School of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

² Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530007, China

* Corresponding author; E-mail: zhaowei@gxmu.edu.cn

Ketogenic diet, a unique dietary pattern characterized by high fat and low carbohydrate intake, effectively restricts the energy supply to tumor cells through metabolic reprogramming, thereby exerting a significant impact on tumor initiation and progression. This paper aims to review the application of ketogenic diet in the field of radiation therapy for cancer, and delve into the potential mechanisms by which the combination of ketogenic diet and radiation therapy enhances anti-tumor efficacy, based on the core “4R” principles of radiobiology (repair, repopulation, reoxygenation, and redistribution). The objective is to uncover the unique value of this combined approach in cancer treatment and to provide a foundational research reference for dietary interventions for cancer patients undergoing radiation therapy, ultimately advancing research progress and clinical application in this domain.

ketogenic diet, tumor, radiotherapy

doi: [10.1360/SSV-2024-0297](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0297)