

长疗程生酮饮食对儿童发育性癫痫性脑病的疗效及认知功能的影响

纪惠茹 武运红 樊海珍 赵娇娇 郭瑾

【摘要】 目的 研究长疗程生酮饮食(KD)添加治疗对发育性癫痫性脑病(DEE)患儿的临床疗效及认知功能的影响。**方法** 选取2020年1月-2023年12月在山西省儿童医院神经内科进行KD添加治疗的DEE患儿;比较患儿治疗前与治疗12、24、36、48个月后的月平均癫痫发作频率、痫样放电指数、儿童神经心理发育量表评分等;分析长疗程KD对DEE患儿的疗效及其认知功能的影响。**结果** (1)添加KD 12、24、36、48个月后癫痫控制有效率分别为45.24%、59.46%、83.33%、87.50%;脑电图好转率分别为38.10%、56.76%、76.67%、83.33% ($P<0.05$),各时间点比较均有明显差异;(2)长疗程KD添加治疗后患儿认知功能明显改善,在大运动、精细动作、适应能力、言语、社交行为5个功能区的评分均得到提升,各时间点比较均有明显差异 ($P<0.05$);(3)在治疗12个月后KD对不同类型综合征患儿的疗效均有明显差异 ($P<0.05$),开始KD的不同年龄组患儿的疗效也均有明显差异 ($P<0.05$)。**结论** 长疗程KD对患儿癫痫发作控制效果显著,对DEE患儿的脑电图及认知功能均有明显的改善作用,且开始KD的年龄越小,治疗时间越长,其疗效越显著。

【关键词】 发育性癫痫性脑病 生酮饮食 长期疗效 认知功能

【中图分类号】 R742.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)05-0470-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.05.009

Study on the clinical efficacy and cognitive function effects of long course ketogenic diet therapy on developmental epileptic encephalopathy in children Ji Huiru*, Wu Yunhong, Fan Haizhen, et al. * Shanxi Medical University, Taiyuan 030000

【Abstract】 Objective The aim of this paper is to study the clinical efficacy and cognitive function effects of long course ketogenic diet (KD) addition therapy on children with developmental epileptic encephalopathy (DEE). **Methods** Children with DEE who underwent KD-addition therapy in the Department of Neurology of Shanxi Children's Hospital from January 2020 to December 2023 were selected. The mean monthly seizure frequency, epileptiform discharge index, and neuropsychological developmental scale score before and after treatment at 12, 24, 36, and 48 months were compared and the therapeutic efficacy of the long course of KD on children with DEE and its effect on cognitive function was analyzed. **Results** (1) After 12, 24, 36 and 48 months of KD addition, the effective rate of epilepsy control was 45.24%, 59.46%, 83.33% and 87.50%, respectively. And the rate of EEG improvement was 38.10%, 56.76%, 76.67% and 83.33%, respectively, with statistically significant differences between the different treatment times upon comparison. (2) The children's cognitive function improved significantly after the long course of KD-added treatment, and their scores in the five functional areas of gross motor, fine motor, adaptive, verbal, and social behavior were improved, with significant differences in comparison at all time points ($P<0.05$). (3) There was a significant difference in the efficacy of KD in children with different types of syndromes after 12 months of treatment ($P<0.05$), as well as in children of different age groups who started KD ($P<0.05$). **Conclusion** Long course of KD has significant effect on seizure control in children, and has significant improvement on EEG and cognitive function in children with DEE. Moreover, the younger the age at which KD is initiated and the longer the duration of treatment is, the more significant is its efficacy.

【Key words】 Developmental epileptic encephalopathy Ketogenic diet Long-term efficacy Cognitive function

癫痫是一种由多病因引起的慢性脑部疾病,其特点是由于脑神经细胞异常放电导致反复、发作性的中枢神经系统功能失常^[1]。小儿癫痫是儿童常见的慢性神经系统疾病,我国目前有 1000 多万癫痫患者,其中 60% 为儿童^[2]。相关研究显示,有 70%~80% 的癫痫患者存在不同程度的认知功能障碍,且癫痫对儿童认知功能的影响较成年人更为明显^[1]。2017 年国际抗癫痫联盟提出了 1 个新的概念-发育性癫痫性脑病 (Developmental epileptic encephalopathy, DEE)^[3], DEE 是指频繁癫痫发作伴进行性运动发育迟缓,与发育因素和癫痫发作均相关,即使其癫痫发作能被控制,但是脑病表现不能逆转,甚至可能继续加重,会严重影响患儿的社会交往与身心健康发展,给家庭造成沉重的经济负担,已成为严重的社会问题。DEE 通常早期发病^[4],从新生儿或婴儿期起病的大多数病因特异癫痫综合征都是 DEE,如 Dravet 综合征 (Dravet syndrome, DS)、婴儿癫痫性痉挛综合征 (Infantile epileptic spasm syndrome, IESS)、Lennox-Gastaut 综合征 (Lennox-Gastaut syndrome, LGS)、葡萄糖转运蛋白 1 缺乏症 (Glucose transporter protein-1 deficiency syndrome, GLUT1-DS) 等。尽管目前新型控制癫痫发作的药物 (Anti-seizure medications, ASMs) 不断被引入,但大多数 DEE 患儿使用两种及以上药物仍会出现不可控的癫痫发作,表现为药物难治性^[5]。生酮饮食 (Ketogenic diet, KD) 作为一种非药物治疗方法,其治疗癫痫的有效性与安全性已得到证实。2022 年国际最新诊疗共识^[6]提出在 ASMs 不能完全控制或无效的时候,推荐尝试添加生酮饮食治疗。

本研究采用自身对照,通过长期的观察随访,收集长疗程 KD 治疗 DEE 患儿的临床数据,进一步探索了 KD 添加治疗对 DEE 患儿治疗 12、24、36、48 个月后的长期疗效及神经行为发育的影响,为临床研究提供更多依据,有助于 DEE 患儿早期干预治疗,影响患儿行为发育,进而提高患者的生活质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月 - 2023 年 12 月于山西省儿童医院神经内科门诊及住院部进行 KD 添加治疗的 DEE 患儿。本研究经山西省儿童医院伦理委员会审批 (伦理批号为 IRB-KYYN-2021-002)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: (1) 符合 2022 年癫痫综合征分型和诊断标准^[4,6]; 结合临床表现、颅脑影像学检查、脑电图及基因检测等相关辅助检查,明确诊断 DEE 的患儿; (2) 为 ≤ 6 岁儿童; (3) 使用两种及以上药物未能控制癫痫发作,使用药物疗程 ≥ 3 月; (4) 入组前未接受 KD 治疗; (5) 均不适合手术治疗或者患儿监护人不愿接受手术治疗者; (6) 监护人同意并签署知情同意书。排除标准: (1) 绝对禁忌症: 主要是脂肪酸代谢障碍和生物氧化异常的相关疾病; (2) 相对禁忌症,如 KD 不能维持适量营养或不配合者; 适合实施切除性手术 (有明确的癫痫病灶) 的患者; 不能耐受高酮饮食的癫痫患儿; 严重的肠胃返流; 家族性高胆固醇血症等。退出标准: (1) 患儿依存性差,监护人要求终止治疗者; (2) 中途添加其他 ASMs 或更换 ASMs 治疗方案者。

1.3 KD 添加治疗

入组患儿在常规 ASMs 治疗基础上联合 KD 添加治疗,添加 KD 后保持原有 ASMs 治疗方案不变。以患儿 KD 添加治疗前 3 个月的癫痫发作数据作为基线期指标,收集患儿治疗前与治疗 12、24、36、48 个月后的癫痫发作频率、痫样放电指数、儿童神经心理发育量表等,分析长疗程 KD 对 DEE 患儿的疗效及其对认知功能的影响。

1.4 生酮饮食方案

在 KD 开始前医生向患儿及家长介绍了 KD 相关知识及研究实施方案,并征求患儿家长意愿,参与者及其家长签署知情同意书; 入组后由 KD 团队 (医生、营养师和护士) 对患儿家长进行培训; 启动 KD 前需完善血、大小便常规、血生化、血氨、乳酸、丙酮酸水平检测以及心电图、腹部及泌尿系统彩超、儿童神经心理发育量表、视频脑电图、血尿代谢筛查等检查,评估患儿营养状况,并记录患儿的临床资料。

启动阶段: 所有患儿均采用不禁食启动,采用经典 KD, 比例从 1.5:1 (脂肪: 蛋白质 + 碳水化合物) 开始调整; 营养师根据患儿的年龄、身高和体重等标准计算出患儿每天的热量需求, KD 摄入计划总热量为正常同龄儿所需热量的 75%~85%; 第 1 d 给予总热量的 1/3, 第 2 d 给予 2/3, 第 3 d 给予总热量; 1 周内每日三餐前监测空腹血酮、血糖水平; 营养师根据患儿实际情况、不良反应逐渐调整 KD 比例、每日能量摄入量、进餐时间、进餐次数以及每餐的热量, 使血酮维持在 3~5 mmol/L, 血糖维持在 4~5 mmol/L。

滴定阶段:KD 启动后 1 周 - 3 个月为滴定阶段,通过调整 KD 比例尽量使治疗效果和生活质量达到最佳。

巩固阶段:KD3~6 个月后食谱和疗效稳定,进入巩固期,KD 团队对患儿进行综合的长程管理,进行持续随访和饮食指导。

1.5 疗效评估指标

(1)癫痫发作减少率:以入组前 3 个月内的月平均发作次数作为基线指标(记为“a”),将各观察时间点内月平均发作次数(记为“b”)与基线进行比较,计算癫痫发作减少率,癫痫发作减少率 = $(a - b) / a \times 100\%$ ^[7]。评估参照 Engel 分级^[8]标准,I 级为无发作;II 级为发作次数较治疗前减少 90%~100%;III 级为减少 50%~90%;IV 级为减少 <50%;I、II、III 级为有效,IV 级为无效;癫痫控制有效率 = (I 级例数 + II 级例数 + III 级例数) / 各时间点保留例数 $\times 100\%$ ^[9]。

(2)痫样放电指数减少率^[10]:收集患儿治疗前与治疗 12、24、36、48 个月后的 4 h 视频脑电图,获得患儿清醒期、睡眠期痫样放电指数。若痫样放电指数减少 $\geq 90\%$,记为 I 级; $75\% \leq$ 痫样放电指数减少 < 90%,记为 II 级; $50\% \leq$ 痫样放电指数减少 < 75%,记为 III 级; 痫样放电指数减少 < 50%,记为 IV 级。痫样放电指数 = 痫样波放电总时间(s) / 总观察时间 $\times 100\%$; 脑电图好转率 = (I 级例数 + II 级例数 + III 级例数) / 各时间点保留例数 $\times 100\%$ ^[7]。

(3)运用 0~6 岁儿童神经心理发育量表进行认知功能评测:测试内容包括大动作测试、精细动作测试、适应能力测试、言语能力测试以及社交行为测试 5 个功能区;针对所测得值采用商数形式表示,记为发育商(Development quotient, DQ), $DQ = \text{智龄} / \text{实际月龄} \times 100$ 。

1.6 统计学处理

利用 SPSS 26.0 软件;计量资料符合正态分布用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布用中位数(四分位数间距)[$M(P25, P75)$]表示;计数资料以例数、频数(n)或百分率(%)表示;各组之间不同时间点的有效率比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率法;采用重复测量方差分析治疗前后不同时间段认知功能是否改善;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况

50 例患儿中男 21 例(58.5%)、女 29 例

(41.5%);患儿起病年龄 2~34 个月,患儿起病平均年龄(12.60 ± 10.10)月;生酮饮食持续时长 5~52 个月,平均生酮饮食持续时长(34.96 ± 13.62)月;开始 KD 年龄 9~22 个月,开始 KD 平均年龄(19.00 ± 10.72)月;患儿病程 8~56 个月,平均病程(32.37 ± 9.25)月;全部患儿均完善基因检测,其中 39 例患儿有明确的基因突变[细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶 5(Cyclin dependent kinase like, CDKL5)基因 3 例,突触融合蛋白结合蛋白 1(Syntaxin binding protein 1, STXBP1)基因 1 例,电压依赖性钙通道 $\alpha 1A$ 亚基(Calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 A, CACNA1A)基因 2 例,钠离子通道 $\alpha 1$ 亚基(Sodium voltage-gated channel alpha subunit 1, SCN1A)基因 8 例,原钙黏蛋白 19(Protocadherin 19, PCDH19)基因 4 例,染色体解旋酶 DNA 结合蛋白 2(Chromodomain helicase DNA binding protein 2, CHD2)基因 1 例,葡萄糖转运蛋白 1(Solute carrier family 2 member 1, SLC2A1)基因 3 例,钠离子通道 $\alpha 2$ 亚基(Sodium voltage-gated channel alpha subunit 2, SCN2A)基因 6 例,钠离子通道 $\alpha 8$ 亚基(Sodium voltage-gated channel alpha subunit 8, SCN8A)基因 3 例,钾离子通道 T1 亚基(Potassium channel subfamily T member 1, KCNT1)基因 2 例,结节硬化复杂亚基 1(Tuberous sclerosis complex 1, TSC1)基因 3 例,结节硬化复杂亚基 2(Tuberous sclerosis complex 2, TSC2)基因 2 例,ATP 酶 H⁺ 转运 V1 亚基 A(V-type proton ATPase catalytic subunit A, ATP6V1A)基因 1 例]。50 例患儿均完善头颅核磁共振检查,有 22 例患儿(44%)显示头颅核磁共振表现异常,其中 9 例髓鞘化发育不良,1 例脑室扩张,2 例胼胝体发育不良,2 例双侧苍白球信号异常,4 例海马体异常信号,3 例多发软化灶,1 例脑外间隙增宽。50 例患儿均有不同程度的脑电图异常表现,包括异常背景波和(或)发作期癫痫样放电。在治疗 12、24、36、48 个月后分别有 8、5、7、6 例患儿退出治疗,保留率分别为 84.0、74.0、64.0、48.0%。其中有 7 例患儿因疗效欠佳退出治疗,7 例患儿因经济原因退出,2 例患儿因过敏反应退出,3 例患儿因严重拒食退出,4 例因患儿依从性差退出,3 例因家长不能坚持制作生酮餐退出。

2.2 癫痫发作控制情况

50 例 DEE 患儿中添加 KD 12、24、36、48 个月后癫痫无发作率分别为 7.14、18.92、33.33、

50.00%；癫痫控制有效率分别为 45.24、59.46、83.33、87.50%；治疗 12、24、36、48 个月后的癫痫控制有效率比较有明显差异($\chi^2 = 17.569, P < 0.05$) (表 1)。

表 1 各时间点癫痫发作控制情况

KD 治疗 时间	样本量* (n)	有效[n(%)]			无效 [n(%)]	有效率 (%)
		I 级	II 级	III 级		
12 个月	42	3(7.14)	7(16.67)	9(21.43)	23(54.76)	45.24
24 个月	37	7(18.92)	8(21.62)	7(18.92)	15(40.54)	59.46
36 个月	30	10(33.33)	7(23.33)	8(26.67)	5(13.89)	83.33
48 个月	24	12(50.00)	5(20.83)	4(16.67)	3(12.50)	87.50

注：* 为各治疗时间点仍坚持 KD 人数，即保留例数；不同治疗时间患儿的癫痫控制有效率有明显差异($P < 0.001$)

2.3 脑电图改善情况

由表 2 可见，联合 KD 治疗的 50 例患儿中 KD 治疗 12、24、36、48 个月后患儿脑电图放电均有显著减少，脑电图好转率分别为 38.10、56.76、76.67、83.33%；不同治疗时间脑电图好转率有明显差异($\chi^2 = 17.496, P < 0.05$)。

2.4 认知功能影响

有 24 例患儿坚持治疗 48 个月，采用重复测量方差分析发现 KD 添加治疗 12、24、36、48 个月后患儿儿童神经心理发育量表评分比较，在大运动、精细动作、适应能力、言语、社交行为 5 个功能区的评分均表现出明显的好转，且治疗时间越长，认知功能改善越明显；治疗后不同时间点 5 个功能区的评分均有明显差异($P < 0.05$) (表 3)。

2.5 KD 对不同类型综合征患儿的疗效

50 例患儿中有 28 例(56.0%)DEE 患者被诊断

为 IESS，12 例(24.0%)为 Dravet 综合征，7 例(14.0%)为 LGS，3 例(6.0%)为 GLUT1-DS。28 例 IESS 患儿中 KD 治疗 12、24、36、48 个月后癫痫控制有效率分别为 63.64、65.99、88.24、92.31%。12 例 Dravet 综合征患儿中癫痫控制有效率分别为 18.18、40.00、71.43、80.00%。GLUI1-DS 患儿在治疗 12 个月后有 2 例(66.67)已完全无发作，坚持治疗 24、36、48 个月后 3 例患儿均未再发作。

表 2 各治疗时间点脑电图痫样放电指数减少情况

KD 治疗 时间	例数* (n)	痫样放电指数减少率[n(%)]				好转率 (%)
		I 级	II 级	III 级	IV 级	
12 个月	42	3(7.143)	7(16.67)	6(14.29)	26(61.90)	38.10
24 个月	37	5(13.51)	9(24.32)	7(18.92)	16(43.24)	56.76
36 个月	30	9(30.00)	6(20.00)	8(26.67)	7(23.33)	76.67
48 个月	24	9(37.50)	6(25.00)	5(20.83)	4(16.67)	83.33

注：* 为各治疗时间点仍坚持 KD 人数，即保留例数；不同治疗时间患儿的脑电图好转率有明显差异($\chi^2 = 17.496, P < 0.001$)

由表 4 可见，联合 KD 治疗 12 个月后 KD 对不同综合征类型患儿的疗效有明显差异($\chi^2 = 8.790, P < 0.05$)，其中 IESS 患儿与 GLUT1-DS 患儿疗效显著；在治疗 24、36、48 个月后 KD 对不同综合征类型患儿的疗效无明显差异($P > 0.05$)，各类患儿癫痫发作均显著好转。

2.6 开始 KD 治疗的年龄与疗效差异分析

按照开始 KD 添加治疗的年龄大小，将 50 例 DEE 患儿分为 <1 岁、1~3 岁、3~6 岁 3 组。利用卡方检验分析不同年龄组疗效有无差异见表 5。在治疗 12 个月后 ≤ 1 岁开始联合生酮饮食治疗的患儿中有 82.35% 的患儿癫痫发作可达到有效控制，而

表 3 各治疗时间点患儿 5 个功能区的评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

功能区	基线	治疗 12 个月后	治疗 24 个月后	治疗 36 个月后	治疗 48 个月后	F	P
大运动	59.00 \pm 13.42	67.33 \pm 12.91	71.50 \pm 11.48	78.17 \pm 10.72	86.26 \pm 10.19	84.865	0.014
精细动作	49.00 \pm 11.53	52.22 \pm 12.23	59.67 \pm 11.35	69.91 \pm 11.39	77.32 \pm 10.24	49.313	0.001
适应	49.83 \pm 12.63	57.80 \pm 11.44	64.50 \pm 11.11	72.33 \pm 10.04	81.14 \pm 11.08	56.782	0.011
言语	41.83 \pm 11.98	44.75 \pm 12.85	53.00 \pm 11.37	58.12 \pm 11.82	62.63 \pm 10.53	51.471	0.033
社交行为	40.83 \pm 10.32	47.86 \pm 11.16	53.33 \pm 10.83	58.58 \pm 10.33	63.17 \pm 10.07	77.805	0.012

表 4 不同类型综合征患儿各时间点有效率分析 [% (n/n)]

癫痫类型	有效率			
	治疗 12 个月后	治疗 24 个月后	治疗 36 个月后	治疗 48 个月后
IESS	63.64(14/22)	65.00(13/20)	88.24(15/17)	92.31(12/13)
DRAVET	18.18(2/11)	40.00(4/10)	71.43(5/7)	80.00(4/5)
LGS	16.67(1/6)	50.00(2/4)	66.67(2/3)	66.67(2/3)
GLUT1-DS	66.67(2/3)	100.00(3/3)	100.00(3/3)	100.00(3/3)

注：不同类型综合征患儿治疗 12 个月后有有效率有明显差异($\chi^2 = 8.790, P < 0.05$)

3岁后启动KD治疗的患儿中仅有28.57%可达到有效控制,经比较两者有明显差异($\chi^2 = 6.454, P < 0.05$);在治疗24个月后3组患儿癫痫控制有效率分别为88.24、73.33、40.00%;治疗36个月后3组患儿癫痫控制有效率分别为93.33、84.62、50.00%;治疗48个月后3岁以内启动生酮饮食的患儿癫痫控制有效率可达90%以上,而3~6岁仅有66.67%得到有效控制;在KD治疗12个月后将开始KD的年龄越小,患儿的癫痫控制有效率越高,而KD治疗24、36、48个月后不同年龄组间的疗效无明显差异($P > 0.05$)。

表5 开始KD的不同年龄组癫痫控制有效率分析 [% (n/n)]

KD开始时间	有效率			
	治疗12个月后	治疗24个月后	治疗36个月后	治疗48个月后
≤1岁	82.35(14/17)	88.24(15/17)	93.33(14/15)	90.91(10/11)
1~3岁	66.67(12/18)	73.33(11/15)	84.62(9/11)	90.00(9/10)
3~6岁	28.57(2/7)	40.00(2/5)	50.00(2/4)	66.67(2/3)

注:开始KD治疗12个月后的不同年龄组癫痫控制有效率有明显差异($\chi^2 = 6.454, P < 0.05$)

2.7 不良反应分析

50例患儿中有23例(46.0%)患儿发生了不同程度的不良反应,其中有18例患儿有胃肠道反应(6例腹泻,7例呕吐,5例便秘),1例患儿出现低血糖,2例高脂血症,2例低蛋白血症。这些不良反应大都轻微、可控,发生在添加KD后1~3个月内,在改变KD配比、进行饮食调整后症状均得到明显改善。

3 讨论

KD治疗癫痫的确切机制目前尚不清楚,但其作为一种高脂肪、低碳水化合物饮食,已成为有效控制癫痫发作的非药物治疗方案^[11-12],KD用于治疗癫痫已有100年的历史,其治疗癫痫的有效性和安全性已得到证实。Jue Shen等^[13]一项KD治疗难治性癫痫患儿的研究发现,KD治疗3、6、12、18个月后将有效率分别为23.2、39.2、51.8、53.6%。Hua Li等^[9]对129例难治性癫痫患儿接受KD治疗进行了回顾性研究,结果显示治疗3个月后有13.2%的患儿可达到无癫痫发作,41.8%的患儿癫痫发作减少>50%;在治疗6个月后23.3%的患儿可达到无癫痫发作,44.5%的患儿癫痫发作减少>50%。本研究发现,添加KD治疗12、24、36、48个月后将癫痫控制有效率可达66.67、75.68、83.33、87.50%;脑

电图好转率可达到38.10、56.76、76.67、83.33%;KD不仅可以减少癫痫发作,而且可以减少发作间期放电,且联合KD治疗疗程越长,脑电图改善越明显,癫痫控制效果越好,这与Kossoff等^[14]的研究结果一致。

KD不仅能控制癫痫发作,还能改善癫痫患者的神经行为学和认知功能发育^[15]。一项前瞻性研究发现,在接受KD治疗的42例儿童中有14例儿童Gesell总发育商达到≥1级改善,与KD治疗前比较,KD治疗3、6、12、18个月后的适应性、粗大运动、精细运动能区的差异有统计学意义^[10]。此外,接受12和18个月KD治疗的患者之间的总运动能区显示出统计学上的显著差异^[10]。一项随机对照实验将50例难治性癫痫患者随机加入KD治疗和一般常规治疗,结果显示KD组有较低水平的焦虑和情绪障碍行为,治疗更有成效^[16]。本研究结果显示,经过长疗程KD治疗DEE患儿在大运动、精细动作、适应能力、言语、社交行为5个功能区的评分均表现出明显的好转,且治疗时间越长,认知功能改善越明显。

随访过程中发现,患儿在KD添加治疗早期可能会出现轻微的胃肠道不良反应,在调整KD比例、配以纤维含量高的蔬菜后症状均得到明显改善。有1例患儿治疗初期出现低血糖,在适当延长进餐时间后未再出现此类现象。长期随访未发现骨质疏松、血尿、肾结石等严重不良反应,未导致儿童生长迟缓,这与国外一项长达24个月的前瞻性研究结果一致^[17]。

本研究结果显示,KD可以在很大程度上控制患儿癫痫发作,短期内对IESS, GLUT1-DS患儿有较好的作用,而长疗程治疗对各类综合征均有显著效果,癫痫控制有效率可达90%以上。本研究的3例GLUTI-DS患儿经KD治疗后癫痫发作频率明显减少,持续时间缩短,且患儿均可保持长时间的无癫痫发作,其中1例患儿在治疗1个月后将KD表现出良好的反应性,癫痫发作得到完全控制,在治疗3个月后将已减停所有ASMs。关于GLUTI-DS的诊疗共识^[18]指出,KD是GLUTI-DS的首选治疗方法,大多数GLUTI-DS患者在使用KD治疗后癫痫发作可消失或明显减少。国内的一项多中心临床研究发现,19例GLUTI-DS患儿中18例使用KD后癫痫发作得控制^[19]。De Amicis等^[20]研究发现,经过KD治疗后GLUTI-DS患者的操作能力、语言

能力及视觉运动能力等均得到明显改善,且 KD 开始时间越早,对患儿的改善作用越明显,这与本研究结果一致。

对于 IESS 患儿,一线治疗方案包括促肾上腺皮质激素(Corticotropin, ACTH)、氨己烯酸等,但是 ACTH 停药后有较高复发率^[21-22]。本研究中 IESS 患儿在 KD 治疗 12、24、36、48 个月后有有效率可达到 63.64%、65.00%、88.24%、92.31%。国外的一项多中心临床试验显示,IESS 患儿在 KD 开始 3、6、12 个月后癫痫无发作率可达到 11.6%、16.8%、16.8%^[23]。国外一项对 KD 与 ACTH 治疗 IESS 患儿的随机对照实验发现,接受 KD 治疗 3、6、12 个月后的有效率分别为 85.7%、81.1%、75.0%;接受 ACTH 治疗 3、6、12 个月后的有效率分别为 50.0%、35.7%、28.6%;相较于 ACTH 治疗,KD 显示出良好的有效性与安全性^[24]。

关于 KD 治疗 Dravet 综合征,目前也有大量的临床研究,在一项 2018 年的回顾性分析中 60 例 Dravet 综合征患儿接受 KD 治疗后有 58.3% 的患儿癫痫发作在治疗 12 周后减少了 50% 以上,并且大多数患儿在治疗 2 周内即可观察到 KD 效应^[25];在治疗 24 周后 > 61.1% 的患儿癫痫发作减少了 50%;在治疗 48 周后 77.3% 的患儿癫痫发作频率降低了 50% 以上;其中,10 例患儿在 12~24 个月内无癫痫发作^[25]。国内的一项关于 KD 治疗 Dravet 综合征的前瞻性研究发现,KD 治疗 3、6、12 个月后癫痫控制有效率可达到 37.5%、43.3%、57.0%^[15]。本研究的 12 例 Dravet 综合征中治疗 36 个月后有 7 例仍坚持治疗,癫痫发作显著减少,有效率达到 71.43%,且随访发现 Dravet 综合征患儿在接受 KD 治疗后其发热间隔明显延长,热峰降低,癫痫发作次数减少,对 KD 的反应性更好,这与 Eu Gene Park 的研究结果^[26]相似,该研究显示相较于与发热无关的 DRE 患儿,发热相关的癫痫综合征患儿对 KD 表现出更好的反应性,可能与 KD 的抗炎机制相关。国内的一项前瞻性对照实验发现,KD 治疗期间与发热相关的癫痫持续状态比较,非发热相关的患儿癫痫发作情况先得到改善,发作人数和次数明显减少^[15],与上述研究结果不一致,今后仍需对发热感染相关性癫痫综合征患儿使用 KD 后的反应性做进一步前瞻性临床对照研究。

目前 DEE 的治疗仍是以经验性药物治疗为主,许多 DEE 药物治疗效果欠佳,仍会有频繁癫痫发

作,且伴有严重的神经系统后遗症^[27]。随着分子遗传学检测技术的进展,约 1/3 不明病因的 DEE 患者被发现有特定的致病基因变异,遗传学检测已成为 DEE 诊治过程中的重要一环,DEE 基因型的更详细分类可以为患儿提供个性化的靶向治疗方案,针对基因的精准治疗在疾病的发生、发展及预后中发挥着重要作用。对于同一类型综合征,不同基因变异的患儿联合 KD 治疗的疗效是否有差异仍需更多的多中心、大样本临床数据支撑。

参 考 文 献

- [1] Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, et al. Ketogenic diet and epilepsy[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2510.
- [2] Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the international league against epilepsy: position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 522-530.
- [3] Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology[J]. *Epilepsia*, 2017, 58(4): 512-521.
- [4] Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, et al. Methodology for classification and definition of epilepsy syndromes with list of syndromes: report of the ILAE task force on nosology and definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1333-1348.
- [5] 中华医学会儿科学分会神经学组,中国抗癫痫协会,中华儿科杂志编辑委员会. 生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的应用专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(11): 820-825.
- [6] Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of Dravet syndrome[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(7): 1761-1777.
- [7] 秦霞霞,樊海珍,韩虹,等. 生酮饮食治疗婴幼儿发育性癫痫性脑病的效果分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(8): 34-40.
- [8] Engel JJ. Surgery for seizures[J]. *N Engl J Med*, 1996, 334(10): 647-652.
- [9] Li H, Ouyang M, Zhang PQ, et al. The efficacy and safety of a ketogenic diet for children with refractory epilepsy in China: a retrospective single-center cohort study[J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(4): 561-566.
- [10] Zhu DN, Wang MM, 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.
- [11] 中国医师协会神经内科医师分会儿童神经专业委员会. 中华医学会儿科学分会神经学组. 生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(12): 881-888.
- [12] Callier TA, Ferguson RJ, Roth RM, et al. A cognitive behavioral intervention (HOBSCOTCH) improves quality of Life and attention in epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 57(Pt A): 111-117.
- [13] Shen J, Jiang T, Gao F, et al. And influencing factors of ketogenic diet therapy in children with refractory epilepsy: a retrospective study[J]. *Neuropediatrics*, 2023, 54(1): 37-43.

(下转第 489 页)

Immun, 2021, 92: 223-233.

[17] Xu XM, Zhu LQ, Xue K, et al. Ultrastructural studies of the neurovascular unit reveal enhanced endothelial transcytosis in hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation after stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2021, 27(1): 123-133.

[18] Courson JA, Landry PT, Do T, et al. Serial block-face scanning electron microscopy (SBF-SEM) of biological tissue samples [J]. J Vis Exp, 2021(169): 10. 3791/62045.

[19] Kizilyaprak C, Bittermann AG, Daraspe J, et al. FIB-SEM tomography in biology[J]. Methods Mol Biol, 2014, 1117: 541-558.

[20] Cretoi D. The third dimension of telocytes revealed by FIB-SEM tomography[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 913: 325-334.

[21] Salvador E, Shityakov S, Förster C. Glucocorticoids and endothelial cell barrier function[J]. Cell Tissue Res, 2014, 355(3): 597-605.

[22] Salmina AB, Kharitonova EV, Gorina YV, et al. Blood-brain barrier and neurovascular unit in vitro models for studying mitochondria-driven molecular mechanisms of neurodegeneration [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4661.

[23] 张宝月, 刘艾林, 杜冠华. 能量代谢紊乱对疾病的影响及其潜在药物靶点[J]. 药学报, 2019, 54(8): 1372-1381.

(2024-04-02 收稿)

(上接第 475 页)

[14] Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International ketogenic diet study group[J]. Epilepsia Open, 2018, 3(2): 175-192.

[15] 刘家雯, 丁鑫, 朱艳伟, 等. 生酮饮食治疗药物难治性 Dravet 综合征的疗效和安全性的前瞻性对照研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019(15): 1160-1165.

[16] IJff DM, Postulart D, Lambrechts DAJE, et al. Cognitive and behavioral impact of the ketogenic diet in children and adolescents with refractory epilepsy: a randomized controlled trial [J]. Epilepsy Behav, 2016, 60: 153-157.

[17] Svedlund A, Hallböök T, Magnusson P, et al. Prospective study of growth and bone mass in Swedish children treated with the modified Atkins diet[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2019, 23(4): 629-638.

[18] 中国抗癫痫协会生酮饮食专业委员会. 葡萄糖转运体 1 缺陷综合征的诊断与治疗专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(19): 1452-1457.

[19] 郁莉斐, 张玉琴, 段婧, 等. 葡萄糖转运体 1 缺陷综合征疾病特征及生酮饮食治疗多中心临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(11): 881-886.

[20] De Amicis R, Leone A, Lessa C, et al. Long-term effects of a classic ketogenic diet on ghrelin and Leptin concentration: a 12-month prospective study in a cohort of Italian children and adults with GLUT1-deficiency syndrome and drug resistant epilepsy[J]. Nutrients, 2019, 11(期缺失): 1716.

[21] 韩彤立, 徐曼婷, 陈春红, 等. 生酮饮食添加治疗儿童癫痫性痉挛临床和随访研究[J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23(6): 401-404, 408.

[22] 杨帆. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(5): 335-339.

[23] Devi N, Madaan P, Kandath N, et al. Efficacy and safety of dietary therapies for childhood drug-resistant epilepsy: a systematic review and network meta-analysis [J]. JAMA Pediatr, 2023, 177(3): 258-266.

[24] Zhang J, Chen GH, Wang J, et al. Efficacy of the ketogenic diet on ACTH- or corticosteroid-resistant infantile spasm: a multicentre prospective control study[J]. Epileptic Disord, 2021, 23(2): 337-345.

[25] Yan N, Xin-Hua W, Lin-Mei Z, et al. Prospective study of the efficacy of a ketogenic diet in 20 patients with Dravet syndrome [J]. Seizure, 2018, 60: 144-148.

[26] Park EG, Lee J, Lee J. The ketogenic diet for super-refractory status epilepticus patients in intensive care units [J]. Brain Dev, 2019, 41(5): 420-427.

[27] 吴松波, 谢旭芳. 生酮饮食在儿童难治性癫痫中的应用进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(3): 211-216.

(2024-03-28 收稿)