

- [35] Przybycien-Szymanska MM, Yang Y, Ashley WW. Microparticle derived proteins as potential biomarkers for cerebral vasospasm post subarachnoid hemorrhage. A preliminary study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 141: 48-55.
- [36] Xie L, Mao M, Xiong K, et al. Circular RNAs: A Novel

Player in Development and Disease of the Central Nervous System [J]. Front Cell Neurosci, 2017, 11: 354.

- [37] Bache S, Rasmussen R, Rossing M, et al. MicroRNA Changes in Cerebrospinal Fluid After Subarachnoid Hemorrhage [J]. Stroke, 2017, 48(9): 2391-2398.

神经炎症与肌萎缩侧索硬化症关系的研究进展

薛杏¹, 葛增政¹, 夏增飞¹ 综述 郭燕舞^{1,2}, 孙海涛^{1,2} 审校

1. 南方医科大学第二临床医学院, 广东省广州市 510282

2. 国家临床重点建设专科/教育部工程技术研究中心/广东省脑功能修复与再生重点实验室/南方医科大学珠江医院神经外科, 广东省广州市 510282

摘要:肌萎缩性侧索硬化(ALS)是一种以运动神经元变性为特征神经退行性疾病,目前发病机制尚不清楚。近年来,多项研究表明神经炎症在介导神经元损伤和疾病进展中起着至关重要的作用。本综述围绕二者的关系进行总结。

关键词:肌萎缩侧索硬化症;神经炎症;小胶质细胞

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.025

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种选择性侵犯上、下运动神经元,引起进行性瘫痪和肌肉萎缩的致命性神经系统退行性疾病^[1],俗称“渐冻症”。目前由于ALS病因仍不清楚,发病机制错综复杂,因此,临床尚缺乏有效的预防和治疗措施。近年来,多项研究表明神经炎症在介导神经元损伤和疾病进展中起着至关重要的作用。在ALS患者和突变型SOD1小鼠模型的脑干和脊髓等病变组织中出现大量小胶质细胞的活化增殖,T淋巴细胞的浸润以及各种炎症因子的产生,均提示神经炎症参与ALS的发生发展过程。

1 ALS中神经炎症的概述

目前ALS的发病机制尚不明确,可能的机制包括兴奋性氨基酸毒性、氧化应激、线粒体功能异常、神经丝蛋白异常磷酸化、凋亡和炎性级联反应等。小胶质细胞与星形胶质细胞介导的神经炎症在ALS运动神经元变性中的作用成为近年来研究热点。尽管运动神经元变性、死亡是ALS显著和

主要的病理变化,但是越来越多的实验显示小胶质细胞与星形胶质细胞介导的神经炎症以及它们与运动神经元之间的相互作用在ALS发生和发展过程中起重要作用^[2,3]。研究发现随着ALS临床症状的发展,在ALS患者和突变型SOD1小鼠模型的脑干和脊髓等病变组织中出现大量活化的小胶质细胞和星形胶质细胞。Turner等^[4]和Corcia等^[5]利用PET技术结合激活小胶质细胞的特性在ALS患者脑中直观观察到激活的小胶质细胞广泛分布在运动皮质、额叶前部、丘脑和脑桥等部位。在突变型SOD1小鼠模型疾病的早期阶段即可病理检测到脊髓组织中大量的小胶质细胞增生浸润,且伴随病情进展至终末期^[2,6]。激活的小胶质细胞分泌大量的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、白细胞介素-1a(interleukin-1a, IL-1a)、IL-6和基质金属蛋白酶-9(matrix metalloprotein-9, MMP-9)等炎

基金项目:国家自然科学基金(81671193; 81701243);广东省自然科学基金(2014A030310373);广州市珠江科技新星专项(201710010047);中国科学院再生生物学重点实验室开放课题资助项目(KLRB201503)

收稿日期:2018-04-25; **修回日期:**2018-08-21

作者简介:薛杏(1996-),女,本科生,主要从事中枢神经系统损伤与免疫炎症关系研究。

通信作者:孙海涛,医学博士,副主任医师,硕士生导师,主要从事中枢神经系统损伤与免疫炎症关系研究。E-mail:msunhaitao1988@126.com。

症因子,同时产生大量的氧自由基引起一氧化氮和过氧化亚硝酸盐水平的升高,如一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化酶(Cyclooxygenase, COX),其导致的脂质和蛋白的氧化损伤增加了运动神经元对兴奋性氨基酸毒性的敏感性^[3]。激活的小胶质细胞后还可以产生谷氨酸盐,通过激活谷氨酸盐受体引发钙内流,从而对神经元造成兴奋毒性损伤。另外,小胶质细胞激活后释放大量的趋化因子和细胞因子,影响邻近细胞的生长和功能,如形成反应性星形胶质细胞。反应性星形胶质细胞进一步加剧激活小胶质细胞引起的神经元毒性作用。反应性星形胶质细胞的谷氨酸转运体(GLT-1,在人类称为EAAT-2)的蛋白表达及转运功能明显下降,导致谷氨酸蓄积,并对运动神经元造成兴奋性毒性作用^[7]。此外,以抑制神经炎症为靶点的药物如COX-2抑制剂能延缓ALS模型动物的病情发展也从另一个角度表明了神经炎症在ALS中的重要作用^[4, 6]。

2 ALS中参与神经炎症过程的细胞

2.1 小胶质细胞

小胶质细胞是中枢神经系统(CNS)抵御伤害和感染的第一道防线之一,是先天性免疫系统的重要组成部分,其激活后产生先天免疫应答^[8]。小胶质细胞分为M1型和M2型。一般而言,M1被IFN- γ 或脂多糖(LPS)激活,促进神经毒性T细胞反应,并且因其分泌活性氧(ROS)和促炎因子(包括IL-1、IL-6和TNF- α),以及减少保护性神经营养因子的分泌而具有细胞毒性。相反,M2具有保护作用,可释放高水平的抗炎细胞因子和神经营养因子,包括IL-4、IL-10和胰岛素样生长因子(IGF)-1,以及与其他神经保护信号分子如fractalkine(CX3CL1)和CD200(OX2)等^[8, 9]。

神经元通过表达膜结合蛋白和可溶性介质来调节小胶质细胞的活化,从而产生神经保护性或神经毒性^[8]。小胶质细胞神经保护作用主要由两种信号分子,fractalkine和CD200诱导。CX3CL1在应激状态下由运动神经元释放,与fractalkine受体(CX3CR1)结合,而小胶质细胞是表达fractalkine受体的唯一细胞,故认为fractalkine能激活小胶质细胞。向CX3CR1^{-/-}小鼠注射LPS后发现小胶质细胞反应失调,同时去除mSOD1小鼠的CX3CR1后观察到神经元丢失水平增加,这些研究证实了CX3CL1/CX3CR1结合后的神经保护作用。

CD200(OX2)信号似乎也在ALS发病机制中起关键作用,在CD200^{-/-}小鼠中小胶质细胞从抗炎和神经保护转变为促炎和神经毒性,释放ROS和促炎细胞因子,导致神经元进一步损伤并启动细胞死亡。而在CX3CR1^{-/-}小鼠中未观察到这些现象,表明CD200/CD200R和CX3CL1/CX3CR1在小胶质细胞作用中具有不同的保护作用^[1, 8]。体外实验发现,突变的mSOD1蛋白也能激活小胶质细胞,这可能是通过CD14(一种错误折叠蛋白的模式识别受体),因为CD14具有共同受体Toll样受体2(TLR-2)和TLR-4。与LPS类似,mSOD1能够与CD14结合,在使用针对TLR2/4或CD14的抗体或通过使用CD14^{-/-}小胶质细胞阻断该通路后,发现促炎细胞因子和自由基的产生减少以及从mSOD1 G93A小胶质细胞释放IGF-1增加,从而减弱了神经毒性,增强了小胶质细胞的神经保护作用,表明通过CD14和TLR途径的小胶质细胞激活是ALS的神经病理学标志之一^[2, 10]。因此,对小胶质细胞激活机制选择性增强或阻断,可能是潜在的治疗方式。

2.2 星形胶质细胞

这是哺乳动物脑内分布最广泛的一类细胞,也是胶质细胞中体积最大的一种,呈星形,它从胞体发出许多长而分支的突起,突起末端常膨大形成终足,彼此连接构成胶质界膜^[4]。星形胶质细胞具有许多复杂功能,包括调节细胞外神经递质浓度,发挥代谢或离子稳态功能,为神经元提供结构和营养支持,并且还有助于免疫反应^[9, 11, 12]。

星形胶质细胞在免疫和非免疫机制中都导致运动神经元损伤。与ALS相关的基因不仅在运动神经元(MNs)中表达,也在星形胶质细胞中表达。已有研究表明体外和体内表达mSOD1的星形胶质细胞对来自携带mSOD1基因的胚胎干细胞(ESC)的MNs和正常MNs都具有毒性。有趣的是,表达mSOD1的星形胶质细胞选择性地导致ALS中脊髓MNs的死亡,但不导致脊髓GABA能或背根神经节神经元或ESC衍生的中间神经元死亡^[10]。在星形胶质细胞中选择性沉默或阻断mSOD1基因或移植健康的星形胶质细胞,可以减弱星形胶质细胞介导的毒性和MNs的损失,从而延缓疾病进展和延长mSOD1小鼠的寿命。在ALS患者和动物模型中,星形胶质细胞谷氨酸转运蛋白-1(兴奋性氨基酸转运蛋白-2)的表达减少,导致谷氨酸兴奋性中毒^[9, 10]。事实上,在散发性ALS病例的脑脊液中发

现谷氨酸盐水平升高。而利鲁唑(一种 TTX 敏感的钠通道阻断剂,通过阻止钙内流而阻止谷氨酸释放)是目前唯一能在 ALS 患者中提供治疗效果的药物^[13]。星形胶质细胞还可以通过模式识别受体(包括 TLR 和甘露糖受体)促成免疫反应。激活后,星形胶质细胞可以分泌神经毒性因子和细胞因子,如 C-X-X 基序趋化因子 10, C-C 基序趋化因子配体 2 和 IL-6,极大影响局部环境,具体机制有待明确^[9]。此外,最近研究表明,特别是在 ALS 中,星形胶质细胞可以通过产生许多有毒分子,如一氧化氮或过氧亚硝酸盐,导致运动神经元死亡^[14]。

2.3 T 淋巴细胞

T 细胞在针对不同抗原的获得性免疫应答中发挥重要作用。在疾病发展过程中,特定的 T 细胞亚群进入 CNS 并促进 ALS 的神经炎症反应。来自 ALS 患者的尸检样本中观察到 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、激活的小胶质细胞、星形胶质细胞以及由浆细胞产生的 IgG 沉积物在脊髓中显著积累,提示 T 细胞参与疾病的免疫反应过程^[2]。值得注意的是,在 SOD1G93A ALS 小鼠研究中,小鼠出现症状后观察到脊髓中 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞大量浸润,表明了 T 淋巴细胞参与早期疾病发生发展事件^[2]。

为了解 T 淋巴细胞对疾病作用,有研究将 mSOD1 G93A 小鼠的 RAG-2 基因敲除(缺乏功能性 T 细胞和 B 淋巴细胞的重组激活基因 2),发现仅表达突变的 SOD1 且缺乏功能性 CD4⁺ T 或 B 细胞的小鼠的疾病进展加速,寿命缩短,但不影响疾病的发生,提示 T 或 B 淋巴细胞在疾病发生发展中具有保护作用^[2,13]。另外,与 SOD1G93A / RAG2^{-/-} 小鼠相比,敲除 T 细胞表面的 CD4 (CD4^{-/-}) 的 SOD1G93A 小鼠显示出更短的生存期,因此可推测 CD4⁺ T 细胞与延长疾病持续时间和生存期有关。除此之外,与 SOD1G93A/RAG2^{+/-} 或 SOD1G93A/CD4^{+/-} 小鼠相比,在疾病末期,在 SOD1G93A/RAG2^{-/-} 和 SOD1G93A/CD4^{-/-} 小鼠检测到较少的活化的小胶质细胞,同时,小鼠脊髓中神经营养因子(包括 IGF-I、GDNF、BDNF)和抗炎因子的 mRNA 水平降低,CX3CR1 和几种谷氨酸受体水平也降低^[2]。有趣的是,通过骨髓移植,上述因子的水平恢复,提示 CD4⁺ T 细胞能改变 ALS 中小胶质细胞和星形胶质细胞的活化状态,并且可以通过调节神经保护和细胞毒性之间的平衡来保护运动神经元。由于大量运动神经元和轴突在症状出现

时仍保持完整,免疫系统的作用可能是保护这些剩余的神经元免于退化^[2]。

3 ALS 免疫治疗的动物实验和临床试验

Celecoxib 是 FDA 批准的 COX2 抑制剂可阻断前列腺素的合成,前列腺素作为一种炎症介质可以刺激星形细胞谷氨酸释放和谷氨酸兴奋毒性是 ALS 中已知的病理事件,COX2 似乎合乎逻辑治疗目标^[15]。来自 mSOD1G93A 小鼠模型中的研究支持了在 ALS 中使用 COX2 抑制剂的大多数临床前数据^[16]。Pompl 等^[17]使用 COX 抑制剂在 SOX1 小鼠模型中对疾病进展的潜在重要性进行了测试,结果显示脊髓 PGE2 抑制,表明该抑制剂药物有效。进一步的,Drachman 等^[18]和 Wosiski-Kuhn 等^[19]在第 28 天开始,对 SOD1 小鼠给予 Celecoxib,发现可以显著降低 PGE2 的脊髓水平,并使存活率增加 28 d。在临床研究方面,Meucci 等^[20]通过静脉注射免疫球蛋白对 ALS 患者进行治疗,同时加用环磷酰胺,结果显示 4~13 个月的治疗能减缓 ALS 进展。此外,在临床研究方面还有 Tocilizumab(一种抗人 IL6 受体的人源化单克隆抗体),经 FDA 批准用于治疗 RA,目前正在进行 II 期 RCT 治疗 ALS 患者,其也是第一个使用免疫或炎症调节疗法的 ALS 临床试验^[21]。

尽管免疫调节疗法对 ALS 患者在实验性阶段取得了一些进展,但仍存在一定局限性。如药物盐酸芬戈莫德(Fingolimod),是一种鞘氨醇-1-磷酸(S1PR)受体调节剂,起免疫抑制作用,目前已广泛用于多发性硬化的病人。虽然可以延长晚期 SOD1 小鼠存活期 15 d,但未改善病情和体重减轻,未能显示出显著疗效^[22,23]。这可能与缺乏对免疫反应的深刻理解,进而导致免疫治疗的时机不合适有关。

4 神经炎症的干预或者相关免疫治疗对 ALS 的影响

众所周知,TLR4 诱导 NF- κ B 的活化,从而激活促炎细胞因子的转录^[24]。最近实验表明体内 TLR4 的免疫原性在自发运动神经元变性的小鼠模型中具有保护作用,在小鼠脊髓的颈部区域中显示出活化小胶质细胞的下降和 TNF- α 产生的减少,脊髓运动神经元改变的减少和更好的功能测试性能^[25]。在 SOD1 突变小鼠中,运用 TAK-242(一种 TLR4 抑制剂)抑制 TLR4 后,小鼠疾病进展延迟,脊髓星形胶质细胞和活化小胶质细胞减少以及运动神经元丢失减少^[26]。这些结果表明靶向先天性

免疫受体可能对 ALS 有益。

最近的报道显示,受损的运动神经元在引起周围脊髓小神经胶质细胞增生的情况下表达 M-CSF,从而促使另一种致病途径,其中受损的运动神经元会诱发有害的小神经胶质细胞增生^[27]。因此,ALS 患者以及 ALS 小鼠模型中 M-CSF 水平升高,可能是加剧小胶质细胞增生和促进 ALS 进展的关键途径。有研究表明,酪氨酸激酶抑制剂马西替尼(masitinib, AB1010)在纳摩尔浓度下抑制纯化的重组 CSF-1R 激酶活性,并在体外减少 M-CSF 诱导的小胶质细胞增殖和迁移能力。在提取的 SOD1G93A 小鼠脊髓的小胶质细胞培养中发现,马西替尼阻止 CSF 诱导的增殖,细胞迁移和炎症介质的表达^[27]。此外,在 SOD1G93A 大鼠出现麻痹症状后进行马西替尼口服治疗,相对于对照组小鼠,实验组小鼠退化脊髓中的异常神经胶质细胞,小神经胶质细胞和受损的运动神经元数量均有减少。马西替尼治疗在瘫痪发作 7 d 后开始,延长了 40% 的瘫痪小鼠的存活率^[27]。

5 结论

尽管运动神经元变性、死亡是 ALS 显著和主要的病理变化,但是越来越多的研究显示小胶质细胞、星形胶质细胞以及 T 淋巴细胞介导的神经炎症在 ALS 发生和发展过程中起重要作用。当前针对 ALS 还缺乏有效的预防和治疗手段,仅药物利鲁唑被 FDA 批准用于 ALS 的治疗,但是其效果也是相当微弱。目前几种针对免疫系统的药物,如 TLR4 抑制剂等,已经在动物实验中取得一定疗效,虽然在临床实验中仍存在局限性。但随着神经炎症在 ALS 发生发展过程的作用被阐明,免疫治疗可能是最有前景的策略。对 ALS 的病理生理学的更好理解将为 ALS 提供了新的治疗干预方式。

参 考 文 献

- [1] Czarzasta J, Habich A, Siwek T, et al. Stem cells for ALS: An overview of possible therapeutic approaches [J]. *Int J Dev Neurosci*, 2017, 57: 46-55.
- [2] Philips T, Robberecht W. Neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: role of glial activation in motor neuron disease [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(3): 253-263.
- [3] Zhao W, Beers DR, Appel SH. Immune-mediated mechanisms in the pathoprogession of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2013, 8(4): 888-899.
- [4] Turner MR, Cagnin A, Turkheimer FE, et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C] (R)-PK11195 positron emission tomography study [J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 15(3): 601-609.
- [5] Corcia P, Tauber C, Vercoullie J, et al. Molecular imaging of microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52941.
- [6] Bowerman M, Vincent T, Scamps F, et al. Neuroimmunity dynamics and the development of therapeutic strategies for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7: 214.
- [7] Limpert AS, Cosford ND. Translational enhancers of EAAT2: therapeutic implications for neurodegenerative disease [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(3): 964-967.
- [8] Lewis CA, Manning J, Rossi F, et al. The Neuroinflammatory Response in ALS: The Roles of Microglia and T Cells [J]. *Neurol Res Int*, 2012, 2012: 803701.
- [9] Hooten KG, Beers DR, Zhao W, et al. Protective and Toxic Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(2): 364-375.
- [10] Liu J, Wang F. Role of Neuroinflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Cellular Mechanisms and Therapeutic Implications [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1005.
- [11] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 7-35.
- [12] Farina C, Aloisi F, Meinl E. Astrocytes are active players in cerebral innate immunity [J]. *Trends Immunol*, 2007, 28(3): 138-145.
- [13] Evans MC, Couch Y, Sibson N, et al. Inflammation and neurovascular changes in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 53: 34-41.
- [14] Dahlke C, Saberi D, Ott B, et al. Inflammation and neuronal death in the motor cortex of the wobbler mouse, an ALS animal model [J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 215.
- [15] Cali C, Lopatar J, Petrelli F, et al. G-protein coupled receptor-evoked glutamate exocytosis from astrocytes: role of prostaglandins [J]. *Neural Plast*, 2014, 2014: 254574.
- [16] Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(2): 162-172.
- [17] Pompl PN, Ho L, Bianchi M, et al. A therapeutic role for cyclooxygenase-2 inhibitors in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *FASEB J*, 2003, 17(6): 725-727.
- [18] Drachman DB, Frank K, Dykes-Hoberg M, et al. Cyclooxygenase 2 inhibition protects motor neurons and prolongs survival in a transgenic mouse model of ALS [J]. *Ann Neurol*, 2002, 52(6): 771-778.
- [19] Wosiski-Kuhn M, Lyon MS, Caress J, et al. Inflammation,

- Immunity, and ALS, Part II: Immune-modulating therapies [J]. Muscle Nerve, 2018.
- [20] Meucci N, Nobile-Orazio E, Scarlato G. Intravenous immunoglobulin therapy in amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neurol, 1996, 243 (2): 117-120.
- [21] Fiala M, Mizwicki MT, Weitzman R, et al. Tocilizumab infusion therapy normalizes inflammation in sporadic ALS patients [J]. Am J Neurodegener Dis, 2013, 2 (2): 129-139.
- [22] Scott S, Kranz JE, Cole J, et al. Design, power, and interpretation of studies in the standard murine model of ALS [J]. Amyotroph Lateral Scler, 2008, 9 (1): 4-15.
- [23] Potenza RL, De Simone R, Armida M, et al. Fingolimod: A Disease-Modifier Drug in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. Neurotherapeutics, 2016, 13 (4): 918-927.
- [24] Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk [J]. Annu Rev Biochem, 2007, 76: 447-480.
- [25] De Paola M, Mariani A, Bigini P, et al. Neuroprotective effects of toll-like receptor 4 antagonism in spinal cord cultures and in a mouse model of motor neuron degeneration [J]. Mol Med, 2012, 18: 971-981.
- [26] Fellner A, Barhum Y, Angel A, et al. Toll-Like Receptor-4 Inhibitor TAK-242 Attenuates Motor Dysfunction and Spinal Cord Pathology in an Amyotrophic Lateral Sclerosis Mouse Model [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (8).
- [27] Trias E, Ibarburu S, Barreto-Nunez R, et al. Post-paralysis tyrosine kinase inhibition with masitinib abrogates neuroinflammation and slows disease progression in inherited amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13 (1): 177.

生酮饮食抗胶质瘤的作用机制研究

廖泉¹, 邓杰¹, 廖凌骁², 刘小飞¹, 廖勇仕^{1*}

1. 南华大学附属第二医院神经外科, 湖南 衡阳 421001

2. 南华大学药学与生物科学院, 湖南 衡阳 421001

摘要: 生酮饮食具有抗胶质瘤作用, 近年来受到学者们广泛关注。本文阐述了生酮饮食通过产生大量酮体替代葡萄糖为机体供能, 改变了肿瘤患者体内的能量代谢方式, 利用肿瘤细胞高度依赖葡萄糖、线粒体缺乏酮体代谢相关酶等特征, 可能通过限制葡萄糖供应、降低胰岛素和胰岛素样生长因子水平、提高抗氧化应激能力、抑制炎症反应及增强抗肿瘤免疫等多种途径发挥抗肿瘤作用, 这些机制为生酮饮食治疗胶质瘤提供了理论依据。

关键词: 生酮饮食; 胶质瘤; 作用机制

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.026

胶质瘤是最常见、最难治的原发性中枢神经系统肿瘤^[1], 具有恶性程度高、侵袭性强等特点。传统的治疗胶质瘤方法, 包括外科手术、化疗、放射治疗等, 受到适应症、禁忌症、副作用及其他因素的限制, 总体疗效差, 患者预后不佳, 据报导, 胶质瘤的中位生存期仅 1.5 年, 5 年生存率不足 5%^[2], 正是由于胶质瘤生存率低, 积极探索胶质瘤的发病机制与寻找治疗胶质瘤的新措施刻不容缓。生酮饮食 (ketogenic diets, KD) 最早用于治疗儿童

难治性癫痫, 距今已将近百年历史了, 已充分证实了生酮饮食的有效性及其安全性。Warburg 效应的发现, 使得肿瘤代谢问题受到研究者广泛关注, 目前已有大量的研究证实生酮饮食具有抗胶质瘤作用。

1 生酮饮食的概述

生酮饮食 (ketogenic diet KD) 是限制碳水化合物、提高脂肪摄入和适量蛋白质摄入的饮食方式, 通过改变食物结构而升高血清酮体水平, 即提高乙酰乙酸 (acetoacetate)、3-羟基丁酸 (3-hydroxybu-

基金项目: 湖南省自然科学基金面上项目 (2018JJ2353)

收稿日期: 2018-09-25; 修回日期: 2018-12-03

作者简介: 廖泉 (1991-), 男, 本科, 在读硕士, 主要从事脑肿瘤方面研究。

通信作者: 廖勇仕 (1963-), 男, 本科, 主任医师, 主要从事脑外伤、脑出血、脑血管病及脑肿瘤方面研究。