

生酮饮食疗法对难治性癫痫患者发作频率、血清单胺类神经递质水平的影响

刘月梅, 李敏, 李晓辉, 梅道启

郑州大学附属儿童医院/河南省儿童医院/郑州儿童医院, 河南 郑州 450008

摘要:目的 探究生酮饮食结合抗癫痫药物对难治性癫痫患者发作频率、血清单胺类神经递质的影响。方法 将2016年1月至2018年2月我院神经内科收治的72例难治性癫痫患儿纳入研究,所有患儿均在原有抗癫痫药物基础上进行至少3个月的生酮饮食治疗,于治疗后3、6、12个月时统计癫痫发作频率,复查脑电图评价脑部放电控制情况;于治疗6个月时采用韦氏儿童智力量表对患儿治疗前后的认知功能进行评价,测定事件相关电位P300及血清去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)水平。结果 所有患儿均接受随访,治疗维持3、6、12个月的患者分别为72例、60例、38例。生酮饮食治疗3、6、12个月时临床发作控制有效率分别为40.3%、50%、55.3%,完全控制发作率分别为2.8%、18.3%、21.1%;脑电波减少有效率分别为50%、68.3%、76.3%;与治疗前比较,治疗6个月时患儿言语智商、操作智商、全量表智商得分未见显著性改变($P>0.05$);与治疗前比较,治疗6个月时患儿N₂PL显著降低,P3波幅及血清NE、DA、5-HT等神经递质水平显著升高($P<0.05$)。结论 总体上生酮饮食结合抗癫痫药物治疗难治性癫痫有效,不仅可降低癫痫发作次数,也可一定程度改善患儿认知功能,其机制可能与其对神经递质的调控相关。

关键词: 难治性癫痫;生酮饮食;神经递质;癫痫发作

中图分类号:R742.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.013

Effect of ketogenic diet therapy on seizure frequency and serum levels of monoamine neurotransmitters in patients with intractable epilepsy

LIU Yue-Mei, LI Min, LI Xiao-Hui, MEI Dao-Qi. Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Henan Children's Hospital, Zhengzhou Children's Hospital, Zhengzhou, Henan 450008, China

Corresponding author: MEI Dao-Qi, Email: mdq3755@qq.com

Abstract: Objective To investigate the effect of ketogenic diet therapy combined with antiepileptic drugs on seizure frequency and serum monoamine neurotransmitters in patients with intractable epilepsy. **Methods** A total of 72 children with intractable epilepsy who were admitted to Department of Neurology in our hospital from January 2016 to February 2018 were enrolled. All children were given at least 3 months of ketogenic diet therapy on the basis of the treatment with antiepileptic drugs. After 3, 6, and 12 months of treatment, seizure frequency was statistically analyzed and electroencephalography (EEG) was used to evaluate brain discharge control. After 6 months of treatment, Wechsler Intelligence Scale for Children was used to evaluate cognitive function, and event-related potential P300 and serum levels of norepinephrine (NE), dopamine (DA), and 5-hydroxytryptamine (5-HT) were measured. **Results** All children were followed up, and the treatment was maintained 3 months for 72 children, 6 months for 60 children, and 12 months for 38 children. The effective control rates of clinical seizure were 40.3%, 50.0%, and 55.3%, respectively, after 3, 6, and 12 months of ketogenic diet therapy, and the complete seizure control rates were 2.8%, 18.3%, and 21.1%, respectively. The effective rates of brain wave reduction were 50.0%, 68.3%, and 76.3%, respectively. After 6 months of treatment, there were no significant changes

基金项目:河南省医学科技攻关计划(联合共建项目)(2018020633)

收稿日期:2020-01-10;修回日期:2020-04-08

作者简介:刘月梅(1979-),女,主治医师,硕士,研究方向:癫痫,肺炎支原体感染。Email:441318870@qq.com。

通信作者:梅道启(1977-),男,副主任医师,硕士,研究方向:小儿神经系统疾病。Email:mdq3755@qq.com。

in the scores of verbal intelligence quotient, performance intelligence quotient, and full-scale intelligence quotient ($P > 0.05$), and the children had a significant reduction N2PL and significant increases in P3 amplitude and serum levels of the neurotransmitters such as NE, DA, and 5-HT ($P < 0.05$). **Conclusions** Ketogenic diet combined with antiepileptic drugs is effective in the treatment of intractable epilepsy and can not only reduce seizure frequency but also improve children's cognitive function, possibly by the regulation of neurotransmitters.

Key words: intractable epilepsy; ketogenic diet; neurotransmitter; seizure

癫痫是儿科常见病,据卫生组织报道,我国 0 ~ 14 岁儿童癫痫发病率为 1.5%,尽管 70% 的患儿通过规律的抗癫痫药物治疗可得到控制,但仍有部分患儿治疗效果不佳,发展成难治性癫痫,寻找其他联合抗癫痫药物治疗癫痫的方法是临床研究的重点及难点^[1]。目前难治性癫痫的主要方式主要包括外科手术治疗、神经调控治疗、皮质醇类固醇激素治疗及生酮饮食治疗,与其他治疗方式相比,生酮饮食是一种风险较小的方法,较易被患者及家属接受^[2]。生酮饮食是由高比例脂肪、低比例碳水化合物及适量蛋白质组成的特殊饮食,目的在于促使机体将脂肪作为基础能量来源,将脂肪转化为酮体而被大脑利用,减少机体对糖、蛋白质的利用。目前,生酮饮食疗法已相继被用于临床抗癫痫治疗中,但其对难治性癫痫患者的疗效仍有待研究。本研究对我院接受生酮饮食治疗的难治性癫痫患者作为研究对象,分析治疗前后患者发作次数、认知功能及血清单胺类神经递质水平,探讨其疗效、安全性及可能的作用机制,旨在为难治性癫痫的疗法选择提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将 2016 年 1 月至 2018 年 2 月我院神经内科收治的难治性癫痫患儿纳入研究。

纳入标准:①符合药物难治性癫痫诊断标准^[3],即规律使用 2 种以上一线抗癫痫药物且剂量达到最大耐受剂量仍疗效欠佳者;②每日发作或 1 周发作 ≥ 7 次;③经遗传代谢病筛查无异常,机体脂肪、酮体代谢正常;④患儿家属同意参与本研究并签署知情同意书。

排除标准:①合并消化、呼吸系统、心血管系统、泌尿系统及代谢性疾病者;②近期患有急慢性传染病、感染性疾病者;③体质差,无法维持自身营养者;④存在原发性肉毒碱缺乏病、肉毒碱转运酶缺乏症、丙酮酸羧基酶缺乏症等生酮饮食禁忌证者;⑤患儿或家属配合性较差者。

符合上述标准者共 72 例,其中男 34 例,女 38

例,年龄 9 个月至 12 岁,中位年龄 7 岁;病程 3 个月至 90 个月,中位病程 22 个月。

本研究经医院医学伦理委员会批准(伦理批准证号:2020-K-012);患儿家属知情并同意。

1.2 研究方法

1.2.1 生酮饮食前准备工作 组建生酮饮食团队,主要负责患儿治疗及家长宣教等工作;治疗开始前,完善患儿检查,向家长详细解释生酮饮食的知识;教会家长血糖仪、血酮仪、电子秤等仪器的使用;指导家长进行癫痫发作日志、饮食日志、体质指标、不良反应的记录。

1.2.2 生酮饮食流程 生酮饮食前检查结果正常的患儿先住院观察 7 d,首先禁食 24 h,禁食当晚 21 点病房护士每 6 h 进行血糖、血酮的检测,监测患者生命体征,出现低血糖症状时予以葡萄糖纠正。当机体血酮稳定在 2.5 mmol/L 时,开始给予生酮饮食。生酮饮食的总热卡为患儿年龄及理想体重所需总热量的 80% 左右,低体重儿童及活动量大的儿童可适当增加,超重儿童可适当减少。配制比例:脂肪与(蛋白质 + 碳水化合物)比例为 2 ~ 4:1,比例逐渐增加。生酮饮食治疗期间严格记录癫痫发作次数、类型及不良反应,当血酮值稳定在 3 ~ 4 mmol/L,且无明显不良反应时可出院。出院后由患儿家属记录癫痫日记,每日监测尿酮,每周测定血酮,与治疗 1、3、6 个月时门诊复诊检查血生化、体液免疫、脑电图、腹部彩超等检查。所有患者均坚持治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 发作情况统计 统计生酮治疗前及治疗 3、6、12 个月后患儿癫痫发作频次,分别于治疗 3、6 个月时进行长程 24 小时动态脑电图检查,测定患儿在清醒闭目状态下枕区背景节律及发作间期棘波、尖波的数量。

1.3.2 认知功能评价 采用韦氏儿童智力量表^[4]对患儿治疗前后认知功能进行评价,该量表包括言语、操作两个分量表,最终计算言语智商、操作智商及全量表智商,分数越高表示认知功能越好。

1.3.3 事件相关电位 P300 测定 于治疗前、治疗 6 个月后采用维迪 Keypoint 4 肌电/诱发电位仪，按照国际脑电 10/20 系统放置法放置电极。记录患儿 N1PL、P2PL、N₂PL、P3PL、P3 波幅等指标，每次测定 2 次取平均值。

1.3.4 血清学指标测定 于治疗前、治疗 6 个月时采集患者清晨空腹静脉血，分离血清保存备用。采用 HP-1100 高效液相色谱仪测定血清去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、多巴胺（dopamine，DA）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）水平。

1.4 疗效评价标准

1.4.1 临床症状评价 参考 Engle 分级^[5]，根据患儿癫痫发作情况进行疗效判断：I 级，无发作；II 级，发作次数较治疗前减少 90% 以上；III 级，发作次数较治疗前减少 50% ~ 90%；IV 级，发作次数较治疗前较少不足 50%。总体有效率 = 100% - IV 级人数 / 总例数 × 100%。

1.4.2 脑电图评价标准 根据脑电图棘波、尖波减少情况进行判断^[6]，I 级，完全无棘（尖）波放电；II 级，棘（尖）波发放次数减少 ≥ 75%；III 级，50% ≤ 棘（尖）波发放次数减少 < 75%；IV 级，棘（尖）波发放次数减少 < 50%。棘（尖）波减少有效率 = 100% - IV 级人数 / 总例数 × 100%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 进行数据处理与统计学分析。患儿治疗前后血清学指标等计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，治疗前后比较采用 *t* 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者临床资料

入组患者临床资料详见表 1。

表 1 入组患儿临床资料

指标	临床资料	比例 (%)
癫痫发作类型	全面性强直阵挛发作	20(27.78)
	部分继发全面性强直阵挛发作	52(72.22)
药物服用情况	2 种	48(66.67)
	3 种及以上	24(33.33)
药物种类	丙戊酸钠	68(94.44)
	左乙拉西坦	48(66.67)
	拉莫三嗪	29(40.28)
	奥卡西平	22(30.56)
	氯硝西泮	14(19.44)
	苯巴比妥	8(11.11)
	托吡酯	7(9.72)

2.2 入组患儿治疗情况

所有患儿均接受 12 个月的随访。治疗维持 3、6、12 个月的患者分别为 72 例、60 例、38 例。72 例患儿中 12 例因患儿家属不配合、见效太慢等原因于治疗 3 ~ 6 个月时停止治疗；22 例因生酮饮食治疗效果不明显于 6 ~ 12 个月时停止治疗；其余患儿均继续进行治疗。

2.3 患儿治疗前后疗效评价

难治性癫痫生酮治疗 3、6、12 个月时临床发作控制有效率分别为 40.3%、50%、55.3%，完全控制发作率分别为 2.8%、18.3%、21.1%。临床发作控制情况见表 2。

表 2 患儿治疗后临床发作控制情况评价 [n(%)]

时间点	例数	I	II	III	IV	有效率 (%)
治疗 3 个月	72	2(2.8)	14(19.4)	13(18.1)	43(59.7)	40.3
治疗 6 个月	60	11(18.3)	9(15)	10(16.7)	30(50)	50
治疗 12 个月	38	8(21.1)	8(21.1)	5(13.2)	17(44.7)	55.3

2.4 患儿治疗前后脑电图变化情况

难治性癫痫生酮治疗 3、6、12 个月时脑电波减

少有效率分别为 50.00%、68.30%、76.30%。见表 3。

表 3 患儿治疗前后脑电图监测结果 [n(%)]

时间点	例数	I	II	III	IV	有效率 (%)
治疗 3 个月	72	3(4.2)	11(15.3)	22(30.6)	36(50)	50
治疗 6 个月	60	12(20)	18(30)	11(18.3)	19(31.7)	68.3
治疗 12 个月	38	8(21.1)	10(26.3)	11(28.9)	9(23.7)	76.3

2.5 患儿治疗前后认知功能比较

两组患儿治疗后言语智商、操作智商、全量表

智商得分提高,与治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 患儿治疗前后认知功能比较 (分; $\bar{x}\pm s$)

时间点	例数	言语智商	操作智商	全量表智商
治疗前	60	98.56±18.41	110.24±18.74	107.41±19.52
治疗 6 个月	60	103.45±20.52	115.62±22.85	112.07±17.56
<i>t</i> 值		1.945	2.004	1.947
<i>P</i> 值		0.068	0.055	0.066

2.6 患儿治疗前后 P300 变化情况

与治疗前比较,治疗 6 个月时患儿 N₂PL 显著

降低,P₃ 波幅显著升高($P<0.05$)。见表 5。

表 5 入组患儿治疗前后 P300 变化情况分析 ($\bar{x}\pm s$)

时间点	例数	N ₁ PL(ms)	P ₂ PL(ms)	N ₂ PL(ms)	P ₃ PL(ms)	P ₃ 波幅(μV)
治疗前	60	98.14±10.42	174.89±18.45	265.85±15.96	356.96±20.42	4.85±1.33
治疗 6 个月	60	97.41±13.25	177.45±20.46	241.85±18.56	355.15±15.96	5.74±1.85
<i>t</i> 值		0.478	1.019	5.781	0.362	4.336
<i>P</i> 值		0.652	0.351	<0.01	0.719	<0.01

2.7 治疗前后血清学指标变化

与治疗前比较,治疗 6 个月时患儿血清 NE、DA、5-HT 等神经递质水平显著升高,差异具统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

表 6 入组患儿治疗前后血清学指标变化情况 (nmol/L; $\bar{x}\pm s$)

时间点	例数	NE	DA	5-HT
治疗前	60	9.88±2.41	8.42±1.46	8.59±1.96
治疗 6 个月	60	10.78±1.96	9.86±1.52	10.42±2.01
<i>t</i> 值		3.191	7.486	7.141
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

2.8 不良反应

72 例患者中 48 例患者在生酮饮食治疗初期出现腹腹泻或便秘等消化道症状,后逐渐消失;10 例患者在治疗后 1 周内出现拒食、嗜睡现象;所有入组患儿均未见低血糖及酮症酸中毒等不良反应。

3 讨论

本研究对患儿进行生酮饮食治疗后 3、6、12 个月时临床发作控制有效率分别为 40.3%、50%、55.3%,完全控制发作率分别为 2.8%、18.3%、21.1%,脑电图临床有效率 50%、68.3%、76.3%,提示生酮饮食治疗对难治性癫痫具有较好的控制效果。既往朱登纳等^[7]报道生酮饮食添加治疗 3、6、12 个月的有效率为 69.0%、54.8%、40.5%,完全控制发作率为 21.4%、26.2%、26.2%;吴春

风等^[8]将生酮饮食联合抗癫痫药物用于难治性癫痫患儿治疗中,结果显示治疗 3 个月后患儿发作完全控制为 20.8%、总体有效率为 54.5%,本研究治疗后完全控制率略低于前人研究,分析其原因可能与本研究中合并智力障碍、睡眠障碍等症状的患儿较多相关。

认知功能降低是癫痫患者的重要临床症状,癫痫患者颞叶痫样放电及其与之相关的病理改变均可引起认知功能的降低,导致患儿出现智力障碍或其他认知功能障碍症状^[9]。本研究在治疗前后采用认知量表及 P300 检测患儿认知功能,P300 属于事件相关电位的晚期成分,其可反映大脑的高级认知功能,如注意力及记忆力,且该方法不受其他物理刺激的影响^[10]。既往有研究表明,与正常儿童比较,癫痫患儿潜伏期延长,波幅降低,证实癫痫患儿脑部异常放电现象导致的神经元对信息整理速度的减慢及反应神经元的减少是患儿出现认知功能障碍的重要病理改变^[11]。本研究结果显示,采用生酮饮食治疗后,尽管认知功能量表得分并未出现显著性增加,但难治性癫痫患儿 N₂ 潜伏期缩短,P₃ 波幅升高,提示生酮治疗后不仅患儿发作频次减少,其认知功能也有一定提升。朱登纳等^[7]采用 Gesell 发育量表对生酮饮食治疗前后难治性癫痫患儿智力情况进行评价,结果显示 20 例患儿中 6 例 Gesell 发育量表评级提高一个等级,其

改善能区主要位于适应性能区及大运动能区,本研究在前人研究结果基础上进一步证实生酮饮食治疗对认知功能有一定改善。

目前癫痫的发病机制尚未完全阐释清楚,可能与离子通道异常、神经细胞损伤及神经递质表达降低相关^[12-13]。癫痫动物实验模型显示部分神经递质水平低下对于致痫灶的点燃有易化作用,增加癫痫发作的敏感性及严重程度^[14]。也有研究表明,某些神经递质水平低下也是造成脑区认知功能障碍的重要原因^[15]。本研究结果显示,与治疗前比较,治疗6个月后癫痫患儿血清NE、DA、5-HT等神经递质水平明显升高,提示生酮饮食治疗调控脑部神经递质的合成及分泌可能是癫痫发作控制及认知功能改善的重要机制。

综上所述,生酮饮食结合抗癫痫药物治疗难治性癫痫总体上有效,不仅可降低癫痫发作次数,也可一定程度改善患儿认知功能,其机制可能与其对神经递质的调控相关。

参 考 文 献

- [1] 刘璐,袁珍,朱刚. 儿童癫痫共患精神障碍研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(4): 269-274.
- [2] 陈文杰,秦炯. 生酮饮食疗法治疗儿童难治性癫痫作用机制研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(24): 1912-1914.
- [3] Fisher RS, Emde BWV, Blume W, et al. Comment on epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [J]. *Epilepsia*, 2010, 46(4): 470-472.
- [4] Ranjan M, Starreveld Y, Bello-Espinosa L, et al. Insular involvement in intractable epilepsy: results of invasive EEG data [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 43(S2): S14.
- [5] 张厚桢. 韦氏儿童智力量表第四版(WISC-IV)中文版的修订[J]. 心理科学, 2009, 10(5): 155-157.
- [6] 童丽丽. 生酮饮食疗法对儿童难治性癫痫治疗效果评价研究[D]. 山东大学, 2016.
- [7] 朱登纳,王明梅,王军. 生酮饮食添加治疗儿童难治性癫痫的临床观察[J]. 郑州大学学报(医学版), 2016, 51(1): 80-84.
- [8] 吴春风,金波,卢孝鹏,等. 生酮饮食联合抗癫痫药物对难治性癫痫的疗效评价[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(5): 326-328.
- [9] 黎振声,高曲文,王伟,等. 颞叶内侧癫痫智力损害与发作间期痫样放电扩散区域的相关性[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(1): 9-13.
- [10] Sowndhararajan K, Kim M, Deepa P, et al. Application of the P300 Event-Related Potential in the Diagnosis of Epilepsy Disorder: A Review [J]. *Sci Pharm*, 2018, 86(2): 10.
- [11] 李陶乐,许虹,张林明. P300在颞叶癫痫认知功能障碍中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(9): 12-15.
- [12] Yang W, Li J, Shang Y, et al. HMGB1-TLR4 Axis Plays a Regulatory Role in the Pathogenesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy in Immature Rat Model and Children via the p38MAPK Signaling Pathway [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(4): 1179-1190.
- [13] 冒萧萧,徐运,王肿. 耐药性癫痫机制及精准化治疗研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(4): 431-435.
- [14] 董长征,李文玲,董秀芳,等. 适合伽玛刀照射的猫功能区慢性点燃癫痫模型制作及其致病机制[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(20): 5063-5065.
- [15] Salehpour F, Ahmadian N, Rasta SH, et al. Transcranial low-level laser therapy improves brain mitochondrial function and cognitive impairment in D-galactose-induced aging mice [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 8(58): 140-150.