

# 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的临床疗效 及其血清学指标的影响

孙莹<sup>1</sup>, 袁梅<sup>2</sup>, 杨艳飞<sup>3</sup>

(1. 昆明市儿童医院癫痫中心; 2. 昆明市儿童医院检验科; 3. 昆明市儿童医院儿童保健科, 云南 昆明 650103)

**【摘要】目的** 探讨生酮饮食疗法对难治性癫痫患儿的血脂水平、认知功能、脑电波的影响, 并分析其安全性。**方法** 以随机数字表法将昆明市儿童医院 2023 年 3 月至 6 月收治的 48 例难治性癫痫患儿分为两组, 各 24 例。其中对照组患儿接受常规治疗(根据发作类型、严重程度添加第 3 种抗癫痫药物), 观察组患儿不添加第 3 种药物, 而给予生酮饮食治疗, 两组患儿均持续治疗 6 个月。比较两组患儿治疗后的临床疗效, 治疗前后的认知功能、事件相关电位 P300 变化、血脂水平, 以及不良反应发生情况。**结果** 观察组患儿的临床总有效率高于对照组, 与治疗前比, 治疗后观察组患儿 N<sub>2</sub>PL 波幅缩短, 且短于对照组, P<sub>3</sub> 波幅及血清低密度脂蛋白 (LDL)、LDL 与高密度脂蛋白 (HDL) 比值 (LDL/HDL 比值) 均升高, 且均高于对照组 (均  $P<0.05$ ), 而两组患儿血清 HDL 水平、认知功能评分组内与组间及对照组患儿血清 LDL、LDL/HDL 比值组内比较, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ); 观察组患儿不良反应总发生率高于对照组 ( $P<0.05$ )。**结论** 难治性癫痫患儿采取生酮饮食治疗可明显改善患儿脑部异常放电现象, 从而一定程度上延缓了认知功能受损, 进一步提高了抗癫痫治疗效果, 但其也会增加高脂血症发生风险, 但尚未造成明显血管内皮功能损伤。

**【关键词】** 难治性癫痫; 生酮饮食; 认知功能; 血脂; 脑电波

**【中图分类号】** R742.1

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 2096-3718.2024.07.0049.04

**DOI:** 10.3969/j.issn.2096-3718.2024.07.016

基金项目: 云南省教育厅科学研究基金项目 (编号: 2023J0299)

作者简介: 孙莹, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 儿童癫痫的治疗及病因学研究。

患者选择上存在一定偏倚, 故后续需开展更大规模样本、长期随访、更广泛患者群体来进一步验证与确认本研究结论。

## 参考文献

- [1] 燕普, 常小伟, 贾环, 等. 三种缝线在腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术中的疗效观察 [J]. 肝胆外科杂志, 2022, 30(1): 60-63.
- [2] 钟兴国, 胡金龙, 李敏, 等. 老年患者腹腔镜胆总管探查单向倒刺线一期缝合安全性及疗效对照研究 [J]. 肝胆外科杂志, 2022, 30(4): 272-275.
- [3] 孝平, 汪建平, 赵继宗. 外科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 339-341.
- [4] 李春蕊, 张雯, 樊碧发. 数字评分法 (NRS) 与口述评分法 (VRS) 在老年慢性疼痛患者中的比较 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2016, 22(9): 683-686.
- [5] 甘泽林, 艾常华, 庞凌坤, 等. 微创修补术中应用不同类型缝线对胃十二指肠溃疡穿孔患者早期愈合及安全性影响 [J]. 临床军医杂志, 2021, 49(5): 573-575.
- [6] 杨积玳. 可吸收线对腹腔镜胃十二指肠溃疡穿孔修补术患者术后愈合的影响 [J]. 医学美学美容, 2021, 30(6): 76.
- [7] 梁壮军, 李润生, 钟成发. 腹腔镜下消化道穿孔修补术中应用可吸收线与普通丝线的效果与预后 [J]. 安徽卫生职业技术学院学报, 2021, 20(3): 50-51.
- [8] 杨斌, 张志平, 殷永芳, 等. 腹腔镜胃癌根治术应用倒刺线对十二指肠残端行双半小荷包加连续缝合包埋的疗效观察 [J]. 中华普通外科杂志, 2022, 37(2): 127-128.
- [9] 刘瑞, 赵金, 苏力夫. 单向倒刺线在老年患者行腹腔镜经腹腹膜前疝修补术中的应用 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(8): 590-593.
- [10] 郑涛, 马腾, 丁佳佳, 等. 腹腔镜下 3 种缝合方法在胃十二指肠溃疡穿孔修补术中的应用效果对比 [J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(17): 1845-1848.
- [11] 王晓媛, 徐梦园, 彭昭, 等. 马来酸曲美布汀联合莫沙必利对功能性消化不良患者胃电图参数、肠道菌群和血清 NPSR-1、CGRP、MTL、GAS 的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(10): 1923-1927.
- [12] 华勇. 消化性溃疡患者血清胃蛋白酶原、胃泌素、I 型胶原氨基端前肽和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的变化与幽门螺杆菌感染的关系 [J]. 国际消化病杂志, 2018, 38(5): 348-351.
- [13] 何志威, 刘心洋, 周志球, 等. 倒刺线在经脐单孔腹腔镜穿孔修补术治疗老年胃十二指肠溃疡穿孔的疗效分析及对肠道屏障功能的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(1): 122-125, 135.

儿童难治性癫痫指根据患儿癫痫发作类型、合理选择并正确使用至少 2 种耐受性好的抗癫痫药物单药或联合使用后,仍难以控制的癫痫疾病<sup>[1-2]</sup>。近年来,临床不断尝试各种新型抗癫痫药物,但对部分难治性癫痫未达理想效果,无法对癫痫发作形成有效控制。生酮饮食疗法是一种通过高脂肪、低碳水化合物及适量蛋白质的饮食方式,可通过模拟饥饿状态下机体的代谢反应,诱导生理性酮症状态,产生酮体,将脑内主要能源物质由酮体替代,从而降低大脑的兴奋性,起到抗惊厥作用<sup>[3]</sup>。目前,针对生酮饮食治疗药物作用无效的难治性癫痫患儿存在有一定效果,但其对患儿大脑波幅的影响机制尚不明确。基于此,本研究选取 48 例难治性癫痫患儿开展研究,旨在探讨生酮饮食治疗的临床疗效及对其血清学指标的影响,现作以下报道。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以随机数字表法将昆明市儿童医院 2023 年 3 月至 6 月收治的 48 例难治性癫痫患儿分为两组,各 24 例。对照组中男患儿 11 例,女患儿 13 例;年龄 9 个月~3 岁,平均  $(2.22 \pm 0.71)$  岁;病程 3 个月~2 年,平均  $(1.02 \pm 0.48)$  年。观察组中男患儿 12 例,女患儿 12 例;年龄 11 个月~3 岁,平均  $(2.27 \pm 0.68)$  岁;病程 3 个月~2 年,平均  $(1.01 \pm 0.46)$  年。对比两组一般资料,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),可比。纳入标准:(1)与《神经内科学》<sup>[4]</sup>中难治性癫痫标准相符;(2)均经两种抗癫痫药物(卡马西平、丙戊酸钠等)进行治疗后仍旧频繁发作;(3)血脂水平正常。排除标准:(1)发热、感染性疾病活动期;(2)合并有脂肪或酮体代谢性疾病;(3)存在生酮饮食治疗禁忌证。昆明市儿童医院医学伦理委员会已批准本研究,患儿法定监护人均签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 对照组患儿接受基础抗癫痫治疗,按照 2011 年《抗癫痫药物应用专家共识》<sup>[5]</sup>,根据发作类型、严重程度添加第 3 种抗癫痫药物。观察组患儿不再添加第 3 种抗癫痫药物,给予生酮饮食添加疗法,具体措施:启用时需注意禁食 24 h,期间需要每 6 h 测定 1 次血酮水平和血糖水平,若血糖  $< 2.1$  mmol/L,给予 30 mL 橙汁,若血酮  $\geq 2.5$  mmol/L 则可开始生酮饮食添加疗法,并改为每 8 h 测定 1 次血酮水平和血糖水平。由营养师根据患儿的身高、体质量等计算其所需热量,治疗方案摄入的计划热量为上述计算结果的 75%~85%,水分给予约 80% 的需要量。按照脂肪:蛋白质:碳水化合物比例 1:1:1 为起始逐渐调整至 2:1:1,治疗开始第 1、2、3 天分别给予全量的 1/3、2/3 和全量。若出现不良反应,则调整添加速度。治疗期间根据患儿的营养状

况适当补充不含乳糖、蔗糖的钙剂及维生素等。均治疗 6 个月。

**1.3 观察指标** (1)临床疗效,临床发作得到完全控制,无发作情况为 I 级;癫痫发作次数较未治疗前减少  $\geq 90\%$  为 II 级;癫痫发作次数较未治疗前减少  $> 50\%$ ,但  $< 90\%$  为 III 级;患儿经治疗后癫痫发作次数较未治疗前减少  $\leq 50\%$  或增加为 IV 级。临床总有效 =  $[(\text{I 级} + \text{II 级} + \text{III 级}) \text{例数}] / \text{总例数} \times 100\%$ 。(2)认知功能,以韦氏儿童智力量表<sup>[6]</sup>评估患儿治疗前后认知功能,该问卷内含语言智商、操作智商、全量表智商,每项智力等级:130 分及以上为智力极超常;120~129 分为智力超常;110~119 分为智力高于平常;90~109 分为智力平常;80~89 分为智力低于平常;70~79 分为智力边界;69 分及以下为智力损失。各量表总分均以上述智力等级进行评估,患儿得分越高,则代表认知功能越好。(3)事件相关电位 P300 变化情况,受试者取仰卧位,全身肌肉放松,保持精神集中,采用肌电诱发电位仪[尼虹光电贸易(上海)有限公司北京分公司,型号:MEB-2306C],参考国际脑电 10/20 系统放置法<sup>[7]</sup>放置电极,电极间阻抗  $< 5$  k $\Omega$ ,记录电极置于中央中线,参考电极置于耳垂,前额接地,采用短音刺激,非靶刺激规律出现,概率为 80%,频率 1 000 Hz,强度 80 dB;靶刺激随机出现,概率 20%,穿插于非靶刺激之间,频率 4 000 Hz,强度 90 dB,仪器自动记录患儿对刺激作出的按键反应,记录命中率与反应时间,记录 N<sub>1</sub>PL、P<sub>2</sub>PL、N<sub>2</sub>PL、P<sub>3</sub>PL 及 P<sub>3</sub> 波幅变化,共测量 2 次,最终结果取 2 次测量后的平均值。(4)血脂指标,取两组患儿治疗前后空腹静脉血 5 mL,进行离心(转速为 3 000 r/min,时间为 10 min),取上层血清,以全自动生化分析仪(桂林优利特医疗电子有限公司,型号:URIT-8020A)检测血清高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平,并计算 LDL/HDL 比值。(5)不良反应,记录两组患儿治疗期间出现过敏反应、呕吐、头晕等发生情况。并发症总发生率等于各项发生率之和。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据,计数资料以[例(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验;经 S-W 法检验符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,治疗前后比较采用配对  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患儿临床疗效比较** 观察组患儿的临床总有效率高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组患儿认知功能比较** 两组患儿认知功能评分组内与组间比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 2。

**2.3 两组患儿 P300 水平比较** 与治疗前比, 治疗后观察组患儿 N<sub>2</sub>PL 波幅缩短, 且短于对照组, P<sub>3</sub> 波幅升高, 且高于对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ); 两组患儿治疗前后组间和组内 N<sub>1</sub>PL、P<sub>2</sub>PL、P<sub>3</sub>PL 水平及对照组患儿 N<sub>2</sub>PL、P<sub>3</sub> 波幅治疗前后相比, 差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ), 见表 3。

**2.4 两组患儿血脂水平比较** 与治疗前比, 治疗后观察组患儿血清 LDL、LDL/HDL 比值均升高, 且均高于对照

组, 差异均有统计学意义 (均  $P<0.05$ ), 对照组组内比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 见表 4。

**2.5 两组患儿不良反应比较** 治疗期间, 对照组患儿出现过敏反应 1 例, 呕吐 4 例, 头晕 2 例, 不良反应总发生率为 29.17% (7/24); 观察组患儿出现呕吐 1 例, 低血糖 3 例, 拒食 4 例, 高脂血症 4 例, 血管内皮损伤 3 例, 不良反应总发生率为 62.50% (15/24); 观察组高于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.371, P<0.05$ )。

表 1 两组患儿临床疗效比较 [例 (%)]						
组别	例数	I 级	II 级	III 级	IV 级	总有效
对照组	24	1(4.17)	3(12.50)	4(16.67)	16(66.67)	8(33.33)
观察组	24	4(16.67)	5(20.83)	7(29.17)	8(33.33)	16(66.67)
$\chi^2$ 值						5.333
$P$ 值						<0.05

表 2 两组患儿认知功能比较 (分, $\bar{x} \pm s$ )							
组别	例数	语言智商		操作智商		全量表智商	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	97.68±15.53	105.10±17.98*	105.96±13.12	113.02±20.80*	110.20±15.32	117.57±19.47*
观察组	24	98.46±14.97	107.13±16.88*	107.08±14.74	117.16±19.86*	112.70±16.84	120.82±20.81*
$t$ 值		0.177	0.403	0.278	0.705	0.538	0.559
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: 与治疗前比, \* $P>0.05$ 。

表 3 两组患儿 P300 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )							
组别	例数	N <sub>1</sub> PL(ms)		P <sub>2</sub> PL(ms)		N <sub>2</sub> PL(ms)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	100.42±8.29	99.34±11.48*	177.85±15.45	170.37±17.90*	271.18±21.79	263.89±17.36*
观察组	24	101.92±8.49	97.67±12.40*	176.93±16.87	173.58±19.60*	272.61±20.71	238.69±15.94 <sup>#</sup>
$t$ 值		0.619	0.484	0.307	0.592	0.233	5.238
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	P <sub>3</sub> PL(ms)		P <sub>3</sub> 波幅 (μV)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	359.09±18.65	355.51±15.31*	4.79±1.27	5.14±1.36*
观察组	24	358.24±18.25	353.78±13.66*	4.76±1.24	5.95±1.28 <sup>#</sup>
$t$ 值		0.160	0.413	0.083	2.125
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P>0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.05$ 。

表 4 两组患儿血脂水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )							
组别	例数	HDL(mmol/L)		LDL(mmol/L)		LDL/HDL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	24	1.35±0.17	1.31±0.23*	2.68±0.81	2.70±0.97*	1.99±0.48	2.06±0.42*
观察组	24	1.33±0.19	1.28±0.24*	2.66±0.77	3.47±1.26 <sup>#</sup>	2.01±0.41	2.71±0.53 <sup>#</sup>
$t$ 值		0.384	0.442	0.088	2.372	0.155	4.709
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注: 与治疗前比, \* $P>0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.05$ 。HDL: 高密度脂蛋白; LDL: 低密度脂蛋白。



### 3 讨论

难治性癫痫不仅会造成肢体、躯体损伤,甚至会对大脑发育造成负面作用,对儿童身心健康形成严重的不良影响;此外,长期使用抗癫痫药物还会对患儿机体免疫系统造成破坏。因此,还需一种可保护患儿机体免疫功能的治疗方式来控制疾病进程。生酮饮食治疗是儿童难治性癫痫的常用饮食疗法,是以脂肪代谢所产生的酮体改变脑能量代谢方式,并改变细胞特性,降低大脑神经的兴奋性,对大脑神经元产生的癫痫样放电进行缓冲,从而起到抗癫痫的效果<sup>[8]</sup>。通过对比观察两组疗效发现,观察组患儿的临床总有效率高于对照组,这表明在难治性癫痫的临床治疗中,加用生酮饮食可有效提升抗癫痫效果。

癫痫患儿颞叶痫样放电及其相关的病理改变均可引起患儿出现认知功能降低现象,而相关研究显示,癫痫患儿脑部异常放电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致使患儿出现认知功能障碍的重要病理改变<sup>[9]</sup>。P300检测是一种内源性的,和认知功能相关的特殊电位,能够通过视觉、听觉和体感刺激诱发相关神经活动,是难治性癫痫患儿认知功能的一种检测方式。通过对比观察两组认知功能与脑神经活动情况发现,两组认知功能评分组内、组间比较,差异均无统计学意义,但相较于对照组,观察组患儿N<sub>2</sub>PL水平降低,P<sub>3</sub>波幅水平升高,这表明加用生酮饮食治疗虽未改变难治性癫痫患儿认知功能量表评分,但可在一定程度上改善难治性癫痫患儿脑神经活动,进而保护并维持其认知功能。这可能是由于,添加生酮饮食治疗的患儿是以大量的脂肪酸/酮体作为主要的能量来源,其可引起患儿脑能量代谢的变化,从而调整脑能量代谢紊乱;同时,酮体代谢还可引起神经递质与神经元膜电位的改变,进而降低神经兴奋性,一定程度上减轻对患儿认知功能的损害<sup>[10]</sup>。

生酮饮食作为一种高脂肪、低碳水、中等蛋白质的饮食结构,主要原理是通过降低碳水摄入使得身体被迫进入饥饿状态,以分解脂肪,产生酮体,这也要求脂肪在饮食结构中具有较高比例,从而维持人体能量需求,大比例的脂肪摄入虽然不会导致身体发胖,但会导致血脂水平升高,并引发胃肠道反应<sup>[11-12]</sup>。通过对比观察两组血脂指标与安全性分析发现,治疗后观察组患儿血清LDL与LDL/HDL水平平均高于对照组,治疗期间过敏反应、呕吐、头晕、低血糖、拒食、高脂血症、血管内皮损伤等不良反应总发生率高于对照组,这表明难治性癫痫患儿以生酮饮食进行治疗会减少抗癫痫药物的应用,减少呕吐、头晕等不良反应的发生,但同时也会反向增加由于高脂、高蛋白、低碳水化合物的饮食方案所引发的低血糖、高脂血症及血管内皮损伤等不良反应,但这类不良反应均可自行或经对症治疗后缓解。因

此,在生酮饮食的治疗过程中需要对患儿的血脂水平进行严密监测,防止其血脂水平过高,从而降低动脉硬化发生风险;同时需及时观察所有患儿不良反应的发生情况,积极采取相应的应对措施,从而最大程度上减少不良反应的发生可能。

综上,难治性癫痫患儿采取生酮饮食治疗可明显改善患儿脑部异常放电现象,从而一定程度上延缓了认知功能受损,进一步提高了抗癫痫治疗效果,但其也会增加高脂血症发生风险,但尚未造成明显血管内皮功能损伤。总体而言,生酮饮食对于难治性癫痫患儿可提升临床治疗效果,但也存在些许欠缺,需根据患儿自身情况进行生酮饮食治疗,并对不良反应进行针对性处理。

### 参考文献

- [1] 孙晓娟,赵金华,朱笑笑.生酮饮食疗法对难治性癫痫患儿免疫炎症反应及肠道菌群的影响[J].实用医院临床杂志,2023,20(2): 116-119.
- [2] 张晓青,孙素真,唐洪侠,等.托吡酯联合左乙拉西坦对难治性癫痫患儿脑电活动、免疫球蛋白和生活质量的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(18): 3537-3540, 3591.
- [3] 徐文成,陶玺成,周白云,等.生酮饮食对难治性癫痫患儿情绪和社会行为的影响[J].安徽医学,2015,36(7): 777-779.
- [4] 刘鸣,谢鹏.神经内科学[M].北京:人民卫生出版社,2014: 114-117.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组.抗癫痫药物应用专家共识[J].中华神经科杂志,2011,44(1): 56-65.
- [6] 张慧敏,温晓红,黄金华,等.韦氏儿童智力量表第四版在癫痫儿童认知评估中的应用[J].中国儿童保健杂志,2018,26(10): 1120-1123.
- [7] 张文娟,陈蓓蓓,沈晨曦,等.国际临床神经电生理联盟脑电图电极安放标准指南(2017)解读[J].中华神经科杂志,2018,51(10): 854-856.
- [8] 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.
- [9] 刘月梅,李敏,李晓辉,等.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[J].国际神经病学神经外科学杂志,2020,47(3): 282-286.
- [10] 莫庭庭,贾珊珊,李霞,等.74例儿童难治性癫痫应用生酮饮食疗法效果分析[J].儿科药学杂志,2023,29(7): 40-44.
- [11] 窦香君,王治静,杨乐.儿童难治性癫痫采用生酮饮食治疗对血脂水平影响的研究分析[J].现代检验医学杂志,2022,37(6): 188-191, 204.
- [12] 陈慧,陈燕惠,刘玲,等.生酮饮食对难治性癫痫患儿脂类代谢水平的影响[J].中国当代儿科杂志,2019,21(5): 450-453.