

生酮饮食治疗儿童癫痫性脑病循证指南



扫码阅读电子版

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

通信作者:姜玉武, Email:jiangyuwu@bjmu.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2019.12.001

Guideline on the ketogenic diet therapy for children with epileptic encephalopathy

Chinese Association of Pediatric Neurologists

Chinese Child Neurology Society

Corresponding author: Jiang Yuwu, Email:jiangyuwu@bjmu.edu.cn

生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食。经典 KD 从 1921 年开始应用,经过近百年的实践,证实其对于药物难治性癫痫是一种有效的治疗方法。目前 KD 主要包括 4 种类型:经典 KD(长链甘油三酯为主,生酮比值通常为 4:1)、中链甘油三酯(medium-chain triglyceride, MCT)饮食、改良的阿特金斯饮食(modified Atkins diet, MAD, 不限制蛋白质摄入及热卡、液量,无严格的生酮比例要求,仅需要限制全天碳水化合物量 10~15 g)、低升糖指数治疗(low glycemic index treatment, LGIT, 摄入的碳水化合物全天总量可以达到 40~60 g,但要求尽可能为升糖指数 <50 的碳水化合物)。经典 KD 及 MCT 均要求准确地称量食物,相对更加费时和不方便,但研究较充分,疗效肯定;MAD 和 LGIT 不要求准确称量所有食物,相对更加简便和易于执行,但相关研究较经典 KD 少。开始选择哪种 KD 治疗,需要结合患者病情、耐受性及患者家庭情况在医师和营养师指导下个体化进行。也可以在开始治疗的时候采用经典 KD,后期病情控制稳定时酌情换成 MAD 或 LGIT^[1]。

虽然新型抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs)不断上市并在临床应用,目前仍有约 30% 的癫痫患者为药物难治性。癫痫性脑病(epileptic encephalopathy, EE)是指癫痫活动本身对于认知、行为等脑功能的影响超过了潜在病因单独所带来的影响,且这种影响随时间延长而逐渐加重,表现为行为、认知、运动功能的发育停滞/减慢/倒退,脑功能障碍可随癫痫活动的减轻而改善。EE 可发生于任何年龄,但以脑发育期为主,从新生儿期到儿童期均可发生。归类于 EE 的癫痫综合征主要包括早发 EE、婴儿痉挛症、Lennox-Gastaut 综合征、Doose 综合征、Dravet 综合征、EE 伴慢波睡眠期持续棘慢波等^[2]。目前尚缺乏对于 EE 患儿 KD 应用的指南及共识,本指南旨在对于 KD 在儿童 EE 中应用的一些问题提供循证证

据及指南建议,以指导 KD 在该类癫痫患儿中的应用。

1 方法

1.1 本指南关注的临床问题 (1)哪些 EE 患儿建议 KD 治疗? 哪些不建议?(2)KD 治疗不同类型儿童 EE 的有效性如何?(3)EE 患儿可进行 KD 治疗的年龄范围?(4)EE 患儿 KD 治疗前需进行哪些准备工作?(5)KD 治疗中各环节的注意事项;(6)KD 期间是否需要调整口服 AEDs?(7)KD 后至少需要观察多久判断疗效?

1.2 文献检索、文献分级及推荐的分级依据 关于“KD 治疗不同类型 EE 的有效性”这一问题进行循证分析。检索数据库包括 PubMed、Cochrane、EMBASE (OVID)、中国知网、万方数据库。检索截止日期为 2019 年 3 月 31 日。文献类型包括前瞻性随机对照试验、非随机前瞻性、回顾性等临床研究,发表语言为英语和中文。

1.2.1 文献分级 I 级:在代表性人群中的前瞻性随机对照临床试验,并以盲法评估结局:(1)不超过 2 个指定的主要结局;(2)随机分组;(3)纳入标准、排除标准明确;(4)提供相关的临床基线特征,并在治疗组之间进行基本等效试验,或对差异进行适当的统计调整;(5)对失访者充分调查,尽量使失访偏倚最小化,至少 80% 纳入对象完成试验;(6)优势研究设计中的优势论证或非劣势研究设计中的非劣势论证均以 10% 为界限。II 级:有代表性人群的前瞻性随机对照临床试验,盲法结局评价,缺乏 I 级标准中的 1 项或 2 项;或为前瞻性配对队列研究,合适的代表人群、盲法结局评价,满足 I 级中(1)~(5)标准。III 级:所有其他的有代表性人群的前瞻性对照研究,结局独立评价或结局是从独立的客观指标得出。IV 级:不满足 I 级、II 级、III 级的回顾性研究、病例分析、案例报告或专家意见。

1.2.2 治疗措施的证据等级 分 4 级(A 级最高, U 级

最低):A 级:1 个以上 I 级研究或 2 个以上结果一致的 II 级研究;B 级:1 个以上 II 级研究或 3 个以上结果一致的 III 级研究;C 级:2 个以上结果一致的 III 级研究;U 级:不满足 A、B、C 级的研究设计。

1.2.3 结论及推荐强度 根据治疗措施的证据等级进行判断:(1)证据等级为 A 级时,结论为 A 级,即已确定为对特定人群中的特定情况有效、无效或有害的;推荐:应该或不应该。(2)证据等级为 B 级时,结论为 B 级,即对特定人群中的给定条件极可能有效、无效或有害的;推荐:应该考虑或不应该考虑。(3)证据等级为 C 级时,结论为 C 级,即对特定人群中的给定条件可能有效、无效或有害的;推荐:可以考虑或不考虑。(4)证据等级为 U 级时,结论为 U 级,即数据不足,根据目前的知识,治疗是未经证实的;推荐:不考虑。

2 结果

2.1 哪些 EE 患儿建议 KD 治疗? 哪些不建议? 临床诊断为 EE 的患儿,应先进行病因学检查,在排除不适合 KD 治疗的禁忌证或存在针对病因的其他更有效治疗措施后,且通常在 2 种或 2 种以上 AEDs 治疗失败后可以考虑 KD 治疗^[1]。不同的综合征和不同病因患儿 KD 治疗的疗效差异较大,合理筛选和评估适宜患儿,对指导治疗、改善预后具有重要意义。

建议可早期进行 KD 治疗的 EE: 婴儿痉挛症、Dravet 综合征、Doose 综合征、大田原综合征等;可建议 KD 治疗的 EE: 早期肌阵挛脑病、Lennox - Gastaut 综合征、婴儿癫痫伴游走性局灶性发作、Landau - Kleffner 综合征、EE 伴慢波睡眠期持续棘慢波及部分明确致病基因导致的 EE,如 *CDKL5*、*STXBPI* 及 *KCNQ2* 等相关脑病。

决定是否 KD 治疗前,需排除以下情况:(1)绝对禁忌证:卟啉病、肉碱缺乏症(原发性)、肉碱棕榈酰基转移酶(CPT) I 和 II 缺乏症、肉碱移位酶缺乏症、 β -氧化缺陷、短链酰基脱氢酶缺乏症(SCAD)、中链酰基脱氢酶缺乏症(MCAD)、长链酰基脱氢酶缺乏症(LCAD)、长链 3-羟酰辅酶 A 缺乏症、中链 3-羟酰辅酶 A 缺乏症、丙酮酸羧化酶缺乏症。(2)相对禁忌证:体质差、营养不良、可以进行致痫灶切除手术的患儿、父母或监护者不配合、丙泊酚联合使用(丙泊酚输注综合征风险可能较高)。另外,存在肾结石、家族性血脂异常、严重肝脏疾病、慢性代谢性酸中毒、进食困难等问题的患儿建议谨慎评估,或先解决以上问题,再行 KD 治疗。

2.2 KD 治疗不同类型儿童 EE 的有效性如何?

2.2.1 KD 治疗婴儿痉挛症的有效性 检索数据库 PubMed、Cochrane:(1) MeSH 词检索:“Diet, Ketogenic” [MeSH]。(2)自由词检索:Ketogenic Diets; Ketogenic Diet。(3) MeSH 词检索:“Spasms, Infantile” [MeSH];

“Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 1” [MeSH]; “Epileptic Encephalopathy, Early Infantile, 2” [MeSH]”。(4)自由词检索:West syndrome; Spasms; Epileptic spasms; Early Infantile Epileptic Encephalopathy; Refractory epilepsy。EMBASE(OVID):(1) Emtree 词检索:‘ketogenic diet’/exp。(2)自由词检索:Ketogenic Diets; Ketogenic Diet。(3) Emtree 词检索:‘infantile spasm’/exp。(4)自由词检索:West syndrome; Spasms; Epileptic spasms; Early Infantile Epileptic Encephalopathy; Refractory epilepsy。万方数据库、中国知网:(1) 痉挛发作 AND 生酮饮食;(2) 癫痫性痉挛 AND 生酮饮食;(3) 婴儿痉挛 AND 生酮饮食;(4) West 综合征 AND 生酮饮食;(5) 难治性癫痫 AND 生酮饮食。

共检索到文献 4 891 篇,去重并初步筛选后余 324 篇,阅读摘要后筛选余 102 篇,因数据不详(57 篇)、数据重复(4 篇)剔除 61 篇,最终纳入 41 篇^[3-43]。其中前瞻性研究 14 篇(仅 2 篇为前瞻性随机对照试验),回顾性研究 22 篇,病例报告 5 篇。文献质量等级 III 级 2 篇,IV 级 39 篇。

共 1 164 例婴儿痉挛症患儿纳入分析,19 篇文献统计了起病年龄,起病年龄为 0 ~ 42 个月,中位年龄为 3.0 ~ 19.5 个月。32 篇文献统计了 KD 开始前应用 AEDs 的数量,为 0 ~ 11 种。38 篇文献统计了 KD 持续时间,KD 时间均在 3 个月以上。一篇随机对照非双盲前瞻性研究纳入 15 例行 KD,15 例行促皮质素(ACTH) 治疗的婴儿痉挛症患儿, KD 治疗后 3 个月、6 个月、12 个月的无发作例数分别为 12、9、6 例,有效率分别为 85.7%、81.8% 和 75.0%,而 ACTH 组治疗后 3 个月、6 个月、12 个月的无发作例数分别为 7、5、4 例,有效率分别为 50.0%、35.7% 和 28.6%^[3]。一篇随机对照非双盲前瞻性研究纳入 53 例行 KD(随机对照组 16 例,平行队列组 37 例),48 例行 ACTH(随机对照组 16 例,平行队列组 32 例)治疗的婴儿痉挛症患儿, KD 治疗后 24 个月的无发作例数 21 例(随机对照组 6 例,平行队列组 15 例),有效率为 40%(随机对照组 38%,平行队列组 41%),而 ACTH 组治疗后 24 个月的无发作例数为 13 例(随机对照组 7 例,平行队列组 6 例),有效率为 20%(随机对照组 44%,平行队列组 19%)^[43]。一篇回顾性研究纳入 25 例 KD 治疗的婴儿痉挛症患儿, KD 治疗 3 个月无发作 5 例,总体有效率为 56%;6 个月无发作 7 例,总体有效率为 72%^[6]。一篇回顾性研究纳入 31 例婴儿痉挛症患儿, KD 治疗 3 个月无发作 2 例,发作减少 $\geq 50\%$ 7 例,总体有效率为 39.1%;6 个月无发作 3 例,发作减少 $\geq 50\%$ 8 例,总体有效率为 61.1%^[7]。一篇前瞻性非对照研究纳入 36 例婴儿痉挛症患儿, KD 治疗 3 个月无发作 5 例,发作减少 $\geq 50\%$

18 例,总体有效率为 63.9%;6 个月后无发作 7 例,发作减少 $\geq 50\%$ 17 例,总体有效率为 66.7%^[18]。一篇前瞻性非对照研究纳入 15 例患儿,KD 治疗 3 个月后无发作 6 例,发作减少 $\geq 50\%$ 3 例,有效率 60%^[15]。一篇前瞻性研究纳入 17 例婴儿痉挛症患者,KD 治疗 3 个月后无发作 11 例,发作减少 $\geq 50\%$ 4 例,总有效率 88.2%;6 个月后无发作 9 例,发作减少 $\geq 50\%$ 5 例,总有效率为 87.5%^[19]。一篇回顾性研究纳入 26 例婴儿痉挛症患者,KD 治疗后 1~3 个月无发作 9 例,发作减少 $\geq 50\%$ 13 例,总有效率为 85%^[23]。一篇前瞻性研究纳入 104 例患儿,KD 治疗 3 个月后无发作 19 例,发作减少 $\geq 50\%$ 47 例,总体有效率为 63%;6 个月后无发作 29 例,发作减少 $\geq 50\%$ 38 例,总体有效率为 64%;12 个月后无发作 31 例,发作减少 $\geq 50\%$ 49 例,总体有效率为 77%;24 个月后无发作 34 例,发作减少 $\geq 50\%$ 46 例,总体有效率为 77%^[31]。一篇回顾性研究纳入 43 例,KD 治疗 3 个月后无发作 15 例,发作减少 $\geq 50\%$ 15 例,总有效率为 69.8%;6 个月后无发作 17 例,发作减少 $\geq 50\%$ 6 例,总有效率为 53.5%^[35]。另 5 篇个案报告、1 篇回顾性研究及 1 篇前瞻性研究共纳入 9 例 KD 治疗的婴儿痉挛症患者,KD 治疗后总有效率均为 100%^[16,21,28,32,38,40-41]。除个别病例报道外,总体 KD 有效率波动在 15.9%~88.2%,中位数为 64.4%。

推荐:目前尚缺乏 KD 治疗婴儿痉挛症的高级别临床研究。基于目前的临床研究,以发作减少 $\geq 50\%$ 为有效的评估标准,KD 对婴儿痉挛症可能有效,总体有效率中位数为 64.4%(治疗措施有效分级:C 级;推荐强度:C 级)。

2.2.2 KD 治疗 Lennox - Gastaut 综合征的有效性

检索 PubMed、Cochrane:(1) MeSH 词检索:“Diet, Ketogenic” [MeSH]。(2)自由词检索:Ketogenic Diets; Ketogenic Diet。(3) MeSH 词检索:“Lennox Gastaut Syndrome” [MeSH]。(4)自由词检索:Lennox Gastaut Syndromes。EMBASE(OVID):(1) Emtree 词检索:‘ketogenic diet’/exp。(2)自由词检索:ketogenic diets; diet, ketogenic。(3) Emtree 词检索:‘Lennox Gastaut Syndrome’/exp。(4)自由词检索:Lennox Gastaut Syndromes。万方数据库、中国知网:(1) Lennox Gastaut 综合征 AND 生酮饮食;(2) LGS AND 生酮饮食。

共检索到文献 405 篇,去重后余 377 篇,剔除综述、编辑回信、机制描述类文献 270 篇,剔除数据不全及观察时间不一致(16 篇)、数据重复(6 篇)、疗效评价指标不一致(11 篇)、干预措施不一致(48 篇)、非英文文献(4 篇)、未获取全文(11 篇)共 96 篇,最终纳入 11 篇。其中前瞻性非随机对照研究 6 篇^[9,16,20,44-46],回顾性研究 4 篇^[36,47-49],病例分析与报告 1 篇^[50],文献质量均为

IV 级。

11 篇文献纳入病例数的范围为 7~71 例(除外 1 篇病例报告),共纳入病例 251 例,9 篇统计 KD 的开始年龄为 3~192 月龄^[9,16,20,36,44-45,47,49-50],6 篇文献统计 KD 开始的平均年龄为 42.0~86.4 月龄^[9,16,36,44,47,49],KD 持续时间均在 3 个月以上,KD 无发作率为 4%~50%(除外 1 篇病例报告),发作减少 $\geq 50\%$ 的患者比例为 18%~70%(除外 1 篇病例报告);汇总无发作人数为 47 例(18.7%),汇总发作减少 $\geq 50\%$ 人数为 126 例(50.2%),总有效率中位数为 68.9%。

推荐:目前关于 KD 治疗 Lennox - Gastaut 综合征的高级别临床研究欠缺(文献质量均为 IV 级)。基于目前的临床研究,以发作减少 $\geq 50\%$ 为有效的评估标准,KD 对 Lennox - Gastaut 综合征的总体有效率中位数为 68.1%。但根据目前的证据,疗效尚不明确(治疗措施有效分级:U 级;推荐强度:U 级)。

2.2.3 KD 治疗 Dravet 综合征的有效性

检索数据库 PubMed、Cochrane:(1) MeSH 词检索:“Diet, Ketogenic” [MeSH]。(2)自由词检索:Ketogenic diets; Ketogenic Diet。(3) MeSH 词检索:“Epilepsies, Myoclonic” [MeSH]。(4)自由词检索:Dravet syndrome; severe myoclonic epilepsy of infancy。EMBASE(OVID):(1) Emtree 词检索:‘Ketogenic Diet’/exp。(2)自由词检索:ketogenic diets; diet, ketogenic。(3) Emtree 词检索:‘severe myoclonic epilepsy of infancy’/exp。(4)自由词检索:Dravet syndrome。万方数据库、中国知网:(Dravet 综合征 OR 婴儿严重肌阵挛性癫痫)AND 生酮饮食。

共检索到文献 409 篇,初步筛选后余 277 篇,阅读摘要后筛选余 29 篇,因数据不详(16 篇)、数据完全重复(2 篇)、非英文文献(1 篇),剔除 19 篇,最终纳入 10 篇;其中无前瞻性随机对照试验,回顾性研究 8 篇^[26,42,51-56],前瞻性非随机对照研究 2 篇^[57-58],文献质量等级均为 IV 级。

10 篇文献纳入病例数为 8~46 例,共 169 例 Dravet 综合征患儿纳入分析(同一作者根据论文发表时间及文中纳入患儿时间排除重复数据计数)。6 篇文献统计了起病年龄,起病年龄为 1~12 个月,中位年龄为 5~7 个月。5 篇文献均记录 KD 前曾尝试多种 AEDs,平均 3.0~6.4(1~13)种,8 篇文献统计了 KD 入组时 AEDs 为 1~4 种。所有文献均指出 KD 至少坚持 3 个月后进行有效性评价,评价指标以发作减少 50%以上为有效性标准,1 篇文献评价有效性指标为发作减少 75%^[57]。一篇回顾性研究纳入 10 例 KD 的 Dravet 综合征患儿,KD 治疗后 3 个月,无发作 1 例,发作减少 $\geq 50\%$ 6 例,总体有效率为 70%^[54];另一篇国内回顾性研究评估 26 例患儿 3 个月后有效率为 38.4%^[56]。一篇文献回顾性研究

纳入 20 例 KD 的 Dravet 综合征患儿, KD 治疗 1 年后无发作 2 例, 发作减少 $\geq 50\%$ 11 例, 总体有效率为 65%^[51]; 该作者另一篇回顾性文献纳入 24 例患儿评估 2 年的保留率及有效率为 66.5% (16/24 例), 其中 75% (12/16 例) 发作减少 $\geq 75\%$ ^[52]。另一篇回顾性研究也纳入 20 例 Dravet 综合征患儿, 总体有效率也为 65%^[53]。中文文献报告一篇回顾性研究纳入 46 例 Dravet 综合征患儿, KD 治疗 12 周后, 保留率为 63% (29/46 例), 有效率为 54.3% (25/46 例)^[55]。一篇前瞻性非随机对照研究在 Dravet 综合征推荐药物治疗方案 (司替戊醇 + 丙戊酸 + 氯巴占) 基础上纳入 15 例患儿进行 KD 治疗, 以惊厥性发作 (不包括不典型失神和肌阵挛) 减少 75% 为有效性评价标准, 1 个月有效率为 66.5%, 3 个月及 6 个月有效率均为 50%, 无发作 1 例^[57]。另一篇前瞻性非随机对照研究纳入 20 例 KD 患儿, 6 个月疗程患儿惊厥性发作 (不包括不典型失神和肌阵挛) 有效率为 85%, 惊厥持续状态未再出现^[58]。

推荐: 目前关于 KD 治疗 Dravet 综合征的高级别临床研究欠缺 (文献质量均为 IV 级)。基于目前的临床研究, 以发作减少 $\geq 50\%$ 为有效的评估标准, KD 治疗 Dravet 综合征患儿的总体有效率中位数为 65%。但是根据目前的证据, 疗效尚不明确 (治疗措施有效分级: U 级; 推荐强度: U 级)。

2.2.4 KD 治疗 Doose 综合征的有效性 PubMed、Cochrane: (1) MeSH 词检索: “Diet, Ketogenic” [MeSH]。(2) 自由词检索: Ketogenic Diets; Ketogenic Diet。(3) MeSH 词检索: “Epilepsies, Myoclonic” [MeSH]。(4) 自由词检索: Doose Syndrome; Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy; Myoclonic Encephalopathies; Myoclonic Astatic Epilepsies。EMBASE(OVID): (1) Emtree 词检索: ‘ketogenic diet’/exp。(2) 自由词检索: ketogenic diets; diet, ketogene-nic。(3) Emtree 词检索: ‘myoclonic astatic epilepsy’/exp。(4) 自由词检索: Doose Syndrome; Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy; Myoclonic Encephalopathies; Myoclonic Astatic Epilepsies。万方数据库、中国知网: (1) Doose 综合征 AND 生酮饮食; (2) 肌阵挛-失张力癫痫 AND 生酮饮食。

共检索到文献 368 篇, 去重并初步筛选后余 284 篇, 阅读摘要后筛选余 44 篇, 因数据不详 (29 篇)、数据重复 (1 篇)、非英文文献 (2 篇)、未获取全文 (2 篇) 剔除 34 篇, 最终纳入 10 篇^[20, 42, 46, 59-65], 其中无随机对照试验, 回顾性研究 6 篇^[42, 59-62, 65], 前瞻性非随机对照研究 4 篇^[20, 46, 63-64], 文献质量等级均为 IV 级。

共 173 例 Doose 综合征患儿纳入分析, 6 篇文献统计了起病年龄, 起病年龄为 12 ~ 216 个月, 中位年龄为 20 ~ 50 个月^[42, 59-61, 64-65]。8 篇文献统计了 KD 开始前应

用 AEDs 的数量, 均在 2 种及以上, 具体用药种类未详细叙述^[42, 46, 59, 61-65]。9 篇文献统计了 KD 持续时间, KD 时间均在 3 个月以上^[20, 42, 46, 59, 61-65]。一篇回顾性研究纳入 20 例 KD 的 Doose 综合征患儿^[60], KD 治疗后无发作 9 例, 发作减少 $\geq 50\%$ 7 例, 总体有效率为 80%。一篇回顾性研究纳入 50 例 KD 的 Doose 综合征患儿^[61], KD 治疗后平均 10 个月, 无发作 13 例, 发作减少 $\geq 50\%$ 32 例, 总体有效率为 90%。一篇回顾性研究纳入 38 例 KD 的 Doose 综合征患儿, KD 治疗 6 个月以上, 无发作 11 例, 发作减少 $\geq 50\%$ 21 例, 总有效率为 84%^[42]。一篇回顾性研究纳入 30 例 KD 的 Doose 综合征患儿, KD 治疗平均 18.5 个月, 无发作 13 例, 发作减少 $\geq 50\%$ 6 例, 总有效率为 63%^[65]。

推荐: 目前关于 KD 治疗 Doose 综合征的高级别临床研究欠缺 (文献质量均为 IV 级)。基于目前的临床研究, 以发作减少 $\geq 50\%$ 为有效的评估标准, KD 治疗 Doose 综合征的总体有效率中位数为 78%。但根据目前的证据, 疗效尚不明确 (治疗措施有效分级: U 级; 推荐强度: U 级)。

2.3 EE 患儿可进行 KD 治疗的年龄范围? KD 适用于从婴儿期至成年期的患者。既往认为婴幼儿因为其特殊的成长需求而难以维持酮症, 而最新的研究表明, KD 应用于 ≤ 2 岁的婴幼儿具有明确的疗效和安全性^[66-67], 并且有趋势认为婴幼儿期是启动 KD 治疗的理想年龄^[68]。采用 KD 治疗的年龄越小, KD 更易被接受。还有出生后 2.5 周的新生儿成功进行 KD 治疗的报道^[69], 但 KD 在新生儿期应用的安全性和有效性, 仍需更多数据证实。

2.4 EE 患儿 KD 治疗前需进行哪些准备工作? KD 治疗前需要对患儿进行全面性的评估, 包括对患者营养状态的评估、吞咽功能评估、癫痫发作类型及严重程度的判断、病因的分析、绝对或相对禁忌证的识别、并发症发生风险的预估, 并完善相应的实验室检查。需要了解患儿及家属的期望值、配合度和心理状态, 与其做一个良好的沟通, 以达到 KD 治疗的良好依从性、最佳效果, 并且避免严重不良反应的出现。同时, 需要指导患儿监护人学习 KD 相关知识, 了解 AEDs 和其他常用药物的含糖量, 熟悉常见不良反应的处理等 (表 1)。

2.5 KD 治疗中各环节的注意事项

2.5.1 KD 启动期 (1) EE 患儿伴有不同程度的认知、运动和/或行为障碍, 为了医疗安全监护与患儿家长/监护人宣教, 推荐低龄 EE 患儿采用住院启动的方式开始 KD 治疗; 住院启动时间推荐 5 ~ 7 d。(2) KD 治疗启动需要多学科团队 (包括儿童神经科或儿童癫痫专科医师、脑电生理医师、临床营养师、专科护士等) 进行医学评估、实验室评估、发育与营养评估、KD 知识和配餐宣教、心

表 1 生酮饮食治疗前的准备工作

Table 1 Preparation before ketogenic diet treatment

沟通与宣教	医师、患儿、营养师沟通、基础知识宣教、风险评估
营养评估	体质量、身高、头围基线数据; 患儿食物偏好、过敏和食物不耐受等病史; 吞咽功能评估, 确定饮食配方的形态, 经口腔或鼻饲, 或混合供给
建议完成的检查项目	全血细胞计数及分类、尿常规、血清电解质(包括钙、磷、镁)、肝肾功能、心肌酶、空腹血脂、空腹血糖、血氨基酸和酰基肉碱质谱分析(特别是病因不明确时)、泌尿系统超声检查
参考完成的检查项目(选做)	抗癫痫药物浓度、心电图、微量元素、骨龄、骨密度、维生素 D 水平、尿钙和肌酐及其比值、肝、胆、脾等腹部超声、发育评估、头颅磁共振成像、如有心脏病病史建议完善超声心动图

理支持服务。同时指导患儿家长/监护人学会血酮与血糖检测、癫痫发作日记记录、关注孩子的体格发育与神经精神发育状况。(3)启动方案包括禁食启动或非禁食启动方案,依据临床需要选择;非禁食启动方案能提高患儿启动期饮食耐受性;启动期脂肪/(蛋白质+碳水化合物)重量比例(生酮比例)通常为 2:1 或 3:1,对于婴幼儿、难治性癫痫持续状态患者,4:1 的启动方案能更快提高血酮水平,发挥控制发作的效果^[68]。4 种不同类型的 KD,可依据患儿 KD 启动的年龄、儿童耐受性、EE 的病因而选择。

2.5.2 KD 的维持期 (1)KD 饮食比例调整:专科医师和临床营养师根据癫痫发作疗效、不良反应及饮食耐受情况、个体血酮波动范围逐步调整患儿的饮食比例,可以按“周或月”为单位逐步从生酮比例 2:1 过渡到生酮比例 4:1 饮食。原则上以癫痫控制及尽可能的最佳生活质量为目标进行个体化的饮食比例的调整。(2)KD 维持期安全性评估:在进入稳定阶段前,血酮体和血糖需每天测量,以后推荐每周 1 次。维持期定期测量身高、体质量及实验室评估,治疗 3 个月内,血生化检查推荐每月进行 1 次;治疗 3 个月后,推荐 3~6 个月进行 1 次血生化检测,必要时心脏超声、泌尿系统 B 超、骨龄、脑电图复查。(3)KD 维持期营养素补充与预防用药:补充多种维生素和微量元素矿物质,尤其是硒;补充每日推荐量的钙及维生素 D。另外,每日口服枸橼酸,预防泌尿系统结石。

2.5.3 KD 治疗期间的不良反应及处理

2.5.3.1 嗜睡和乏力 嗜睡和乏力是启动期常见的不良反应,一般持续 1~2 周自行缓解。KD 治疗期间如果出现持续嗜睡与疲乏,应关注是否不能完成 KD 食量,是否伴有感染,建议血生化、血气分析明确是否存在低血糖与酮症酸中毒,发现低血糖与酸中毒应及时处理。

2.5.3.2 胃肠道不良反应 启动期和维持期均可发生,启动期更为常见。包括呕吐、便秘、腹泻和腹痛,发生率约为 50%^[70-71]。可适当添加益生菌、含高膳食纤维的蔬菜、调整饮食比例和增加饮水等缓解,必要时消化专科诊治。

2.5.3.3 低血糖症 在启动期出现的可能性大。当血糖 > 2.8 mmol/L,患儿无低血糖症状时,可暂不处理,但需严密观察,0.5 h 后复测血糖;当血糖 < 2.8 mmol/L,可给予口服橙汁 30 mL 或适量 10% 葡萄糖,0.5 h 后复测血糖;当血糖 < 2.0~2.5 mmol/L 时,可给予 10% 葡萄糖 2 mL/kg 静脉推注,0.5 h 后复测血糖。

2.5.3.4 高脂血症 高脂血症是 KD 最常见的不良反应,14%~59% 的患儿在经典 KD 治疗期间血清三酰甘油和总胆固醇水平升高^[71-74],60% 的患者在 12 个月后会恢复正常,并维持在正常范围。可通过增加橄榄油或中链脂肪酸的摄入,补充 Ω -3 脂肪酸和肉碱,减少长链饱和脂肪酸及胆固醇的摄入,降低 KD 治疗的比例来预防和降低高脂血症^[73-75]。

2.5.3.5 泌尿系统结石 肾结石的发生率为 3%~7%^[76-77],增加饮水量和口服枸橼酸钾可降低泌尿系统结石的发生率^[78],避免服用升高尿酸的药物或食物可降低结石病的发生风险。

2.5.3.6 低蛋白血症 发生在 KD 治疗 1~2 个月或中后期^[25],常见于 1 岁以内的婴幼儿。通过增加饮食中蛋白质摄入来纠正低蛋白血症,严重时需静脉补充清蛋白和/或球蛋白。

2.5.3.7 其他罕见不良反应 包括心肌病、胰腺炎、猝死等,均为严重不良反应,一旦发生需停止 KD。

2.5.4 终止或暂时终止 KD 治疗的指征

2.5.4.1 KD 治疗有效病例 癫痫发作减少达到 50% 以上(尤其是完全不发作者),维持 KD 疗程至少 2 年;特殊 EE 如婴儿痉挛症,疗程推荐 6~10 个月。

2.5.4.2 KD 治疗无效病例 KD 治疗生酮比例 4:1 或其他比例(2:1 与 3:1),血酮检测已达到最佳状态(血酮 4.0~5.0 mmol/L),治疗 3~6 个月仍无效,可视为治疗无效,随后可逐渐停止 KD,恢复正常饮食。

2.5.4.3 KD 治疗出现严重不良反应者 包括出现不能纠正的严重低蛋白血症、严重高脂血症(三酰甘油 > 11.3 mmol/L,胆固醇 > 25.9 mmol/L)、心肌功能受损、胰腺炎、严重感染等危及生命的不良反应者,立即终止 KD 治疗。

2.5.4.4 饮食不耐受病例 不作为绝对停止 KD 的指征,可选择 MAD 或 LGIT 饮食替代。

2.6 KD 期间是否需要调整口服 AEDs? 目前极少的循证证据证明 KD 和 AEDs 之间存在药效动力学的相互作用,KD 治疗也并不影响常用 AEDs 的药代动力学,因此并不推荐在开始 KD 治疗时调整 AEDs。但需注意尽量选用不含碳水化合物的药物以免影响血酮水平^[45]。

KD 治疗完全不发作 1 个月后可开始尝试逐渐减少 AEDs 种类;KD 治疗有效病例也可酌情减少 AEDs 的种

类。此外,癫痫发作完全控制并不是减停 AEDs 的必要条件。与其他 AEDs 相比,减停苯巴比妥和苯二氮草类药物时癫痫发作反复或复发的可能性更大^[79],因此减停苯巴比妥和苯二氮草类药物时需谨慎。

2.7 KD 后至少需要观察多久才能判断疗效? KD 疗效判断时间既有个体化特点,又与 EE 的种类及发作频率有关(如婴儿痉挛症每天发作,最短在启动期就可判断疗效;Dravet 综合征每周或每月发作,需要观察数周或数月),多数推荐在 KD 治疗疗程 3 个月后进行疗效判断^[1,45,47],少部分患儿在 KD 治疗 6 个月左右起效。推荐合适比例的 KD 治疗至少 3 个月进行疗效判断。

3 局限性与展望

本指南对于 KD 治疗在儿童 EE 的适用范围、应用流程及各环节的注意事项进行了推荐,并对相对常见的儿童 EE 中 KD 治疗的有效性进行了循证分析。但目前对于不同癫痫综合征类型、不同病因导致的 EE 还缺乏证据级别高的临床研究,尤其是中国儿童相关研究。除少数代谢性疾病外,迄今还不知道哪些 EE 可能更适合早期进行 KD,而且对于 KD 的适宜年龄、最适生酮比例、不良反应的早期预警等方面也缺乏设计良好的临床研究。期待今后开展多中心前瞻对照性临床研究、精准医学研究为解答上述问题提供更好的证据,以进一步提高 KD 治疗的有效性和安全性。

(吴晔 尹飞 周水珍 姜玉武 执笔)

参加本指南制定专家(按姓名汉语拼音排序):陈国洪(河南省儿童医院);陈燕惠(福建医科大学附属协和医院);方方(首都医科大学附属北京儿童医院);高峰(浙江大学附属儿童医院);高丽(河南省人民医院);黄绍平(西安交通大学附属第二医院);蒋莉(重庆医科大学附属儿童医院);姜玉武(北京大学第一医院);李保敏(山东大学齐鲁医院);梁建民(吉林大学第一医院);廖建湘(深圳儿童医院);刘智胜(武汉儿童医院);罗蓉(四川大学华西第二医院);彭镜(中南大学湘雅医院);秦炯(北京大学人民医院);束晓梅(遵义医科大学附属医院);孙丹(武汉儿童医院);王华(中国医科大学附属盛京医院);王家勤(新乡医学院第三附属医院);王艺(复旦大学附属儿科医院);吴晔(北京大学第一医院);杨健(首都儿科研究所附属儿童医院);尹飞(中南大学湘雅医院);郁莉斐(复旦大学附属儿科医院);张玉琴(天津儿童医院);钟建民(江西省儿童医院);邹丽萍(中国人民解放军总医院);周水珍(复旦大学附属儿科医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 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. DOI: 10.1002/epi4.12225.

[2] Covanis A. Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes) [J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (Suppl 4): 114-126. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03621.x.

[3] 操德智, 胡雁, 朱艳伟, 等. 促皮质素与生酮饮食治疗新发婴儿痉挛症的随机对照研究 [J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26 (18): 1442-1445. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2011.18.021.

Cao DZ, Hu Y, Zhu YW, et al. Adrenocorticotrophic hormone versus ketogenic diet therapy for infantile spasms: a randomized controlled trial [J]. *J Appl Clin Pediatr*, 2011, 26 (18): 1442-1445. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2011.18.021.

[4] 陈文杰, 路晴. 门诊行生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的病例研究 [J]. *大连医科大学学报*, 2017, 39 (1): 41-45. DOI: 10.11724/jd-

mu. 2017. 01. 09.

Chen WJ, Lu Q. Clinic management of the ketogenic diet on children with intractable epilepsy [J]. *J Dalian Med Univ*, 2017, 39 (1): 41-45. DOI: 10.11724/jdmu.2017.01.09.

[5] 冯莲影. 生酮饮食治疗 50 例儿童难治性癫痫的临床观察 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.

Feng LY. Clinical observation of refractory epilepsy children treated with ketogenic diet [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.

[6] 胡春辉, 王华. 生酮饮食治疗婴儿痉挛 25 例临床分析 [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30 (7): 532-534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.07.014.

Hu CH, Wang H. Clinical analysis of ketogenic diet for 25 children with infantile spasms [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2015, 30 (7): 532-534. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.07.014.

[7] 蒋凤宣, 郑帼. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症 31 例临床分析 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38 (2): 257-259. DOI: 10.7655/NYDXBNS20180225.

Jiang FX, Zheng G. Clinical analysis of 31 cases of infantile spasm treated with ketogenic diet [J]. *J Nanjing Med Univ (Natur Sci)*, 2018, 38 (2): 257-259. DOI: 10.7655/NYDXBNS20180225.

[8] 宋婷婷, 黄绍平, 杨琳, 等. 生酮饮食添加治疗婴儿痉挛的临床疗效观察 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28 (2): 163-166. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.02.021.

Song TT, Huang SP, Yang L, et al. Clinical efficiency of Ketogenic diet on infantile spasm [J]. *Chin J Woman Child Health Res*, 2017, 28 (2): 163-166. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2017.02.021.

[9] 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]. 济南: 山东大学, 2016.

Tong LL. Study on evaluation of the therapeutic effects of ketogenic diet on children with refractory epilepsy [D]. Jinan: Shandong University, 2016.

[10] 姜一心, 陈国洪, 王莉, 等. 生酮饮食添加治疗婴儿痉挛症的临床研究 [J]. *首都食品与医药*, 2017, 14: 52-53. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2017.14.036.

Xian YX, Chen GH, Wang L, et al. Clinical study of ketogenic diet in the treatment of infantile spasm [J]. *Capit Med*, 2017, 14: 52-53. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2017.14.036.

[11] 许海泉. 生酮饮食对不同病因及发作形式儿童难治性癫痫疗效差异的临床观察 [J]. *医学信息*, 2018, 31 (8): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.08.027.

Xu HQ. Clinical observation of the effect of ketogenic diet on the efficacy of children with refractory epilepsy due to different causes and attacks [J]. *Med Inf*, 2018, 31 (8): 88-90. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.08.027.

[12] 张冰. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症的临床研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.

Zhang B. The clinical study of ketogenic diet in children with infant spasm [D]. Jinan: Shandong University, 2014.

[13] 张娜娜. 经典生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的临床疗效研究 [D]. 济南: 山东大学, 2013.

Zhang NN. The study on the clinical efficacy of classical ketogenic diet in children with refractory epilepsy [D]. Jinan: Shandong University, 2013.

[14] 中华医学会儿科学分会神经学组生酮饮食疗法协作组. 长期生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的前瞻性多中心研究 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51 (4): 276-282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.04.008.

Ketogenic Diet Study Group of the Subspecialty Group of Neurology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Prospective multicenter study on long-term ketogenic diet therapy for intractable childhood epilepsy [J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51 (4): 276-282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.04.008.

[15] Sharma S, Sankhyani N, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet in infantile spasms refractory to first-line treatment [J]. *Seizure*, 2012, 21 (1): 45-48. DOI: 10.1016/j.seizure.2011.08.009.

[16] Sampaio LPB, Takakura C, Manreza MLG. The use of a formula-based ketogenic diet in children with refractory epilepsy [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2017, 75 (4): 234-237. DOI: 10.1590/0004-282X20170028.

[17] Hirano Y, Oguni H, Shiota M, et al. Ketogenic diet therapy can improve ACTH-resistant West syndrome in Japan [J]. *Brain Dev*, 2015, 37 (1):

- 18-22. DOI:10.1016/j.braindev.2014.01.015.
- [18] Weijenberg A, van Rijn M, Callenbach PMC, et al. Ketogenic diet in refractory childhood epilepsy: starting with a liquid formulation in an outpatient setting [J]. *Child Neurol Open*, 2018, 5: 2329048X18779497. DOI:10.1177/2329048X18779497.
- [19] Pires ME, Ilea A, Bourel E, et al. Ketogenic diet for infantile spasms refractory to first-line treatments: an open prospective study [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 105 (1-2): 189-194. DOI:10.1016/j.eplesyres.2012.11.009.
- [20] Wu Q, Wang H, Fan YY, et al. Ketogenic diet effects on 52 children with pharmacoresistant epileptic encephalopathy: a clinical prospective study [J]. *Brain Behav*, 2018, 8 (5): e00973. DOI:10.1002/brb3.973.
- [21] Lee HH, Hur YJ. Glucose transport 1 deficiency presenting as infantile spasms with a mutation identified in exon 9 of SLC2A1 [J]. *Korean J Pediatr*, 2016, 59 (Suppl 1): S29-31. DOI:10.3345/kjp.2016.59.11.S29.
- [22] Zhang YJ, Zhou SZ, Zhou YF, et al. Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet [J]. *Epilepsy Res*, 2018, 145: 163-168. DOI:10.1016/j.eplesyres.2018.06.015.
- [23] Numis AL, Yellen MB, Chu-Shore CJ, et al. The relationship of ketosis and growth to the efficacy of the ketogenic diet in infantile spasms [J]. *Epilepsy Res*, 2011, 96 (1-2): 172-175. DOI:10.1016/j.eplesyres.2011.05.012.
- [24] Suo C, Liao J, Lu X, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet in Chinese children [J]. *Seizure*, 2013, 22 (3): 174-178. DOI:10.1016/j.seizure.2012.11.014.
- [25] Vehmeijer FO, van der Louw EJ, Arts WF, et al. Can we predict efficacy of the ketogenic diet in children with refractory epilepsy? [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2015, 19 (6): 701-705. DOI:10.1016/j.ejpn.2015.06.004.
- [26] Dressler A, Stocklin B, Reithofer E, et al. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy—the Austrian experience [J]. *Seizure*, 2010, 19 (7): 404-408. DOI:10.1016/j.seizure.2010.06.006.
- [27] Kang HC, Kim YJ, Kim DW, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (2): 272-279. DOI:10.1111/j.0013-9580.2005.48504.x.
- [28] Kumada T, Miyajima T, Oda N, et al. Efficacy and tolerability of modified Atkins diet in Japanese children with medication-resistant epilepsy [J]. *Brain Dev*, 2012, 34 (1): 32-38. DOI:10.1016/j.braindev.2010.12.010.
- [29] Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, et al. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms [J]. *Pediatrics*, 2002, 109 (5): 780-783. DOI:10.1542/peds.109.5.780.
- [30] Rubenstein JE, Kossoff E, Pyzik PL, et al. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy [J]. *J Child Neurol*, 2005, 20 (1): 31-34. DOI:10.1177/08830738050200010501.
- [31] Hong AM, Turner Z, Hamdy RF, et al. Infantile spasms treated with the ketogenic diet: prospective single-center experience in 104 consecutive infants [J]. *Epilepsia*, 2010, 51 (8): 1403-1407. DOI:10.1111/j.1528-1167.2010.02586.x.
- [32] Nellist M, Schot R, Hoogveen-Westerveld M, et al. Germline activating AKT3 mutation associated with megalencephaly, polymicrogyria, epilepsy and hypoglycemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114 (3): 467-473. DOI:10.1016/j.ymgme.2014.11.018.
- [33] Li B, Tong L, Jia G, et al. Effects of ketogenic diet on the clinical and electroencephalographic features of children with drug therapy-resistant epilepsy [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5 (2): 611-615. DOI:10.3892/etm.2012.823.
- [34] Nordli DR Jr, Kuroda MM, Carroll J, et al. Experience with the ketogenic diet in infants [J]. *Pediatrics*, 2001, 108 (1): 129-133.
- [35] Eun SH, Kang HC, Kim DW, et al. Ketogenic diet for treatment of infantile spasms [J]. *Brain Dev*, 2006, 28 (9): 566-571. DOI:10.1016/j.braindev.2006.03.011.
- [36] Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (1): 82-88. DOI:10.1111/j.1528-1167.2006.00906.x.
- [37] Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, et al. A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms [J]. *Epilepsia*, 2008, 49 (9): 1504-1509. DOI:10.1111/j.1528-1167.2008.01606.x.
- [38] Vykuntaraju KN, Bhat S, Sanjay KS, et al. Symptomatic West syndrome secondary to glucose transporter-I (GLUT1) deficiency with complete response to 4:1 ketogenic diet [J]. *Indian J Pediatr*, 2014, 81 (9): 934-936. DOI:10.1007/s12098-013-1044-5.
- [39] Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer EA, et al. The ketogenic diet in infants—advantages of early use [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 116: 53-58. DOI:10.1016/j.eplesyres.2015.06.015.
- [40] Su DJ, Lu JF, Lin LJ, et al. SCN2A mutation in an infant presenting with migrating focal seizures and infantile spasm responsive to a ketogenic diet [J]. *Brain Dev*, 2018, 40 (8): 724-727. DOI:10.1016/j.braindev.2018.03.005.
- [41] Kang HC, Kim HD, Kim DW. Short-term trial of a liquid ketogenic milk to infants with West syndrome [J]. *Brain Dev*, 2006, 28 (1): 67. DOI:10.1016/j.braindev.2005.04.002.
- [42] Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients [J]. *Seizure*, 2011, 20 (8): 640-645. DOI:10.1016/j.seizure.2011.06.009.
- [43] Dressler A, Benninger F, Trimmel-Schwahofer P, et al. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet versus high-dose adrenocorticotropic hormone for infantile spasms: a single-center parallel-cohort randomized controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2019, 60 (3): 441-451. DOI:10.1111/epi.14679.
- [44] 李小亚, 付辉, 张琰, 等. 长期生酮饮食疗法治疗儿童 Lennox-Gastaut 综合征的临床疗效及其对智力发育的影响研究 [J]. *实用儿童脑病杂志*, 2017, 25 (2): 46-49. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2017.02.012.
Li XY, Fu H, Zhang Y, et al. Clinical effect of long-term ketogenic diet therapy in treating children with Lennox-Gastaut syndrome and the impact on intelligence development [J]. *Pract J Cardiac Cereb Pneu Vasc Dis*, 2017, 25 (2): 46-49. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2017.02.012.
- [45] Wu YJ, Zhang LM, Chai YM, et al. Six-month efficacy of the Ketogenic diet is predicted after 3 months and is unrelated to clinical variables [J]. *Epilepsy Behav*, 2016, 55: 165-169. DOI:10.1016/j.yebeh.2015.12.008.
- [46] 李保敏, 童丽丽, 贾桂娟, 等. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫(病)性脑病 31 例短期疗效及其对脑电图的影响 [J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51 (5): 362-366. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.05.009.
Li BM, Tong LL, Jia GJ, et al. Influence of ketogenic diet on the clinical effects and electroencephalogram features in 31 children with pharmacoresistant epileptic encephalopathy [J]. *Chin J Pediatr*, 2013, 51 (5): 362-366. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2013.05.009.
- [47] Zhang Y, Wang Y, Zhou Y, et al. Therapeutic effects of the ketogenic diet in children with Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 128: 176-180. DOI:10.1016/j.eplesyres.2016.11.003.
- [48] Sharma S, Jain P, Gulati S, et al. Use of the modified Atkins diet in Lennox Gastaut syndrome [J]. *J Child Neurol*, 2014, 30 (5): 576-579. DOI:10.1177/0883073814527162.
- [49] Lemmon ME, Terao NN, Ng YT, et al. Efficacy of the ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome: a retrospective review of one institution's experience and summary of the literature [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54 (5): 464-468. DOI:10.1111/j.1469-8749.2012.04233.x.
- [50] De Lucia S, Pichard S, Ilea A, et al. An unfortunate challenge: ketogenic diet for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome in tyrosinemia type 1 [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20 (4): 674-677. DOI:10.1016/j.ejpn.2016.02.015.
- [51] Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, et al. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome [J]. *Epilepsia*, 2005, 46 (9): 1539-1544. DOI:10.1111/j.1528-1167.2005.05705.x.
- [52] Caraballo RH. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet [J]. *Epilepsia*, 2011, 52 (Suppl): S279-282. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03009.x.
- [53] Laux L, Blackford R. The ketogenic diet in Dravet syndrome [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28 (8): 1041-1044. DOI:10.1177/0883073813487599.
- [54] Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer EA, et al. Efficacy and

- tolerability of the ketogenic diet in Dravet syndrome-Comparison with various standard antiepileptic drug regimen [J]. *Epilepsy Res*, 2015, 109:81-89. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2014.10.014.
- [55] 张静,张月华,田小娟,等.生酮饮食治疗 Dravet 综合征的临床疗效研究[J].*中国实用儿科杂志*,2016,31(7):533-536,541. DOI:10.7504/ek2016070614.
- Zhang J,Zhang YH,Tian XJ,et al. Effect of ketogenic diet in patients with Dravet syndrome [J]. *Chin J Pract Pediatr*, 2016, 31 (7) : 533-536,541. DOI:10.7504/ek2016070614.
- [56] Liu FY,Peng J,Zhu CH,et al. Efficacy of the ketogenic diet in Chinese children with Dravet syndrome;a focus on neuropsychological development[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 92:98-102. DOI:10.1016/j.yebeh.2018.12.016.
- [57] Nabbout R,Copoli C,Chipaux M,et al. Ketogenic diet also benefits Dravet syndrome patients receiving stiripentol;a prospective pilot study [J]. *Epilepsia*, 2011, 52 (7) : e54-57. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03107.x.
- [58] 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. DOI:10.1016/j.seizure.2018.06.023.
- [59] Simard-Tremblay E,Berry P,Owens A,et al. High-fat diets and seizure control in myoclonic-astatic epilepsy;a single center's experience[J]. *Seizure*, 2015, 25:184-186. DOI:10.1016/j.seizure.2014.10.009.
- [60] Caraballo RH,Chamorro N,Darra F,et al. Epilepsy with myoclonic atonic seizures; an electroclinical study of 69 patients [J]. *Pediatr Neurol*, 2013, 48 (5) : 355-362. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.022.
- [61] Stenger E,Schaeffer M,Cances C,et al. Efficacy of a ketogenic diet in resistant myoclonic-astatic epilepsy;a French multicenter retrospective study [J]. *Epilepsy Res*, 2017, 131: 64-69. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2017.02.005.
- [62] Kilaru S,Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic atonic epilepsy; clinical experience at the Children's Hospital of Philadelphia [J]. *Epilepsia*, 2007, 48 (9) : 1703-1707. DOI:10.1111/j.1528-1167.2007.01186.x.
- [63] Thamrongkol S,Vears DF,Bicknell-Royle J,et al. Efficacy of the ketogenic diet; which epilepsies respond? [J]. *Epilepsia*, 2012, 53 (3) : e55-59. DOI:10.1111/j.1528-1167.2011.03394.x.
- [64] Caraballo RH,Cersósimo RO,Sakr D,et al. Ketogenic diet in patients with myoclonic-astatic epilepsy [J]. *Epileptic Disord*, 2006, 8 (2) : 151-155.
- [65] Wiemer-Kruel A,Haberlandt E,Hartmann H,et al. Modified Atkins diet is an effective treatment for children with Doose syndrome [J]. *Epilepsia*, 2017, 58 (4) : 657-662. DOI:10.1111/epi.13701.
- [66] Rezaei S,Abdurahman AA,Saghazadeh A,et al. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy;a systematic review and meta-analysis [J]. *Nutr Neurosci*, 2019, 22 (5) : 317-334. DOI:10.1080/1028415X.2017.1387721.
- [67] Kim SH,Kang HC, Lee EJ, et al. Low glycemic index treatment in patients with drug-resistant epilepsy [J]. *Brain Dev*, 2017, 39 (8) : 687-692. DOI:10.1016/j.braindev.2017.03.027.
- [68] van der Louw E,van den Hurk D,Neal E,et al. Ketogenic diet guidelines for infants with refractory epilepsy [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2016, 20 (6) : 798-809. DOI:10.1016/j.ejpn.2016.07.009.
- [69] Ismayilova N,Leung MA,Kumar R,et al. Ketogenic diet therapy in infants less than two years of age for medically refractory epilepsy [J]. *Seizure*, 2018, 57:5-7. DOI:10.1016/j.seizure.2018.02.014.
- [70] Lin A,Turner Z,Doerr SC,et al. Complications during ketogenic diet initiation; prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes [J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 68:35-39. DOI:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007.
- [71] Kang HC,Chung DE, Kim DW, et al. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2004, 45 (9) : 1116-1123. DOI:10.1111/j.0013-9580.2004.10004.x.
- [72] Kwitovich PO,Vining EP,Pyzik P,et al. Effect of a high-fat ketogenic diet on plasma levels of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in children [J]. *JAMA*, 2003, 290 (7) : 912-920. DOI:10.1001/jama.290.7.912.
- [73] Nizamuddin J,Turner Z,Rubenstein JE,et al. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet [J]. *J Child Neurol*, 2008, 23 (7) : 758-761. DOI:10.1177/0883073808318061.
- [74] Guzel O,Yilmaz U,Uysal U,et al. The effect of olive oil-based ketogenic diet on serum lipid levels in epileptic children [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37 (3) : 465-470. DOI:10.1007/s10072-015-2436-2.
- [75] Liu YM,Lowe H,Zak MM,et al. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy? [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28 (4) : 479-483. DOI:10.1177/0883073813476140.
- [76] Kossoff EH,Pyzik PL,Furth SL,et al. Kidney stones, carbonic anhydrase inhibitors, and the ketogenic diet [J]. *Epilepsia*, 2002, 43 (10) : 1168-1171.
- [77] Furth SL,Casey JC,Pyzik PL,et al. Risk factors for urolithiasis in children on the ketogenic diet [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15 (1-2) : 125-128.
- [78] Menally MA,Pyzik PL,Rubenstein JE,et al. Empiric use of Potassium citrate reduces kidney-stone incidence with the ketogenic Diet [J]. *Pediatrics*, 2009, 124 (2) : e300-304. DOI:10.1542/peds.2009-0217.
- [79] Kossoff EH,Pyzik PL,McGrogan JR,et al. The impact of early versus late anticonvulsant reduction after ketogenic diet initiation [J]. *Epilepsy Behav*, 2004, 5 (4) : 499-502. DOI:10.1016/j.yebeh.2004.03.011.

(收稿日期:2019-06-06)

(本文编辑:李建华)

· 广告目次 ·

《中华实用儿科临床杂志》2019 年第 34 卷第 12 期广告目次

- 封 2 上海联合赛尔生物工程有限公司 珍怡(注射用重组人生长激素)
- 对封 2 江苏爱朋医疗科技股份有限公司 诺斯清(生理性海水鼻腔护理喷雾器)
- 对中文目录 1 上海现代制药股份有限公司 小眉(右美沙芬缓释混悬液)
- 封 3 《中华医学杂志》社有限责任公司 (中华医学期刊 APP)
- 封 4 深圳科兴药业有限公司 赛若金(注射用重组人干扰素 $\alpha 1b$)