

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

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

通信作者:廖建湘,深圳市儿童医院癫痫中心 518038, Email: liaojianxiang@vip.sina.com;

秦炯,北京大学人民医院儿科 100044, Email: qinjiong@pkuph.edu.cn

Consensus on ketogenic diet therapy for epilepsy and related nervous system diseases

The Subspecialty Group of Neurology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; China Association Against Epilepsy; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Liao Jianxiang, Epilepsy Center, Shenzhen Children's Hospital, Shenzhen 518038, China, Email: liaojianxiang@vip.sina.com; Qin Jiong, Department of Pediatrics, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China, Email: qinjiong@pkuph.edu.cn

【摘要】 生酮饮食疗法治疗癫痫在国外已有近 100 年历史,国内 2004 年开始用于治疗药物难治性癫痫。近年来生酮饮食疗法用于治疗孤独症谱系障碍等其他相关神经系统疾病的研究报道越来越多,但多数临床医生对生酮饮食疗法经验不足,管理水平普遍不高,在适应证选择、患者起始治疗年龄、基本治疗方案等方面缺乏规范。参考最新的临床研究证据和国外发表的相关专家共识并结合我国实际,讨论并提出中国专家共识,以更好地指导生酮饮食疗法在癫痫及相关神经系统疾病中的临床应用。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.11.002

生酮饮食疗法(ketogenic diet therapy, KDT)是一种高脂肪、低碳水化合物、合理蛋白质和其他营养素的配方饮食,在国外已有近 100 年的应用历史^[1],国内 2004 年开始用于治疗癫痫^[2-3]。近年研究表明,KDT 用于孤独症谱系障碍等其他神经系统疾病也有一定效果^[4],但在选择适应证、患者年龄、介入时机乃至具体实施方案等方面均有待规范。近 10 余年来,陆续有不同国家或国际学术组织发表了相关专家共识^[5-8]。为进一步规范和指导 KDT 在我国的应用,中华医学会儿科学分会神经学组、中国抗癫痫协会及中华儿科杂志编辑委员会于 2018 年共同组织专家组,通过问卷调查了解了我国 KDT 的开展情况及专家意见,并通过多次集中讨论最终完成了本专家共识的制订。

一、KDT 的适应证、禁忌证和介入时机

(一)适应证

KDT 自 20 世纪被正式引入癫痫治疗领域以

来,其有效性不断得到验证,现已成为药物难治性癫痫公认的常用治疗方法。凡符合药物难治性癫痫诊断标准^[9],不能或暂时不愿实施切除性手术治疗,且不存在后面提及禁忌证者,均适用 KDT。基于现有临床经验及研究证据,推荐 KDT 的适应证如下^[7,10-12]。

1. 可以作为首选治疗方案的包括葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter protein-1, Glut-1) 缺乏症和丙酮酸脱氢酶缺乏症 (pyruvate dehydrogenase deficiency, PDHD)^[13-14]。

2. 目前预后较差,但生酮饮食疗法有效率 70% 左右,应尽早考虑的例如严重婴儿肌阵挛型癫痫 (Dravet 综合征), West 综合征 (婴儿痉挛症), 结节性硬化症, 发热性感染相关癫痫综合征 (febrile infection related epilepsy syndrome, FIRES), 大田原综合征, Angelman 综合征, 超级难治性癫痫持续状态, 线粒体复合酶 I 缺乏症。管饲的癫痫儿童或

婴儿。

3. 效率 50% 左右, 适时考虑的例如腺苷琥珀酸裂解酶缺乏症, 儿童失神癫痫, 皮层发育不良, CDKL5 基因变异脑病, 婴儿游走性局灶性癫痫, 伴睡眠中持续棘慢复合波的癫痫性脑病, 糖原累积症 V, 少年肌阵挛癫痫, Lafora 病, Lennox-Gastaut 综合征, Landau-Kleffner 综合征, 磷酸果糖激酶缺乏症, Rett 综合征, 亚急性硬化性全脑炎以及其他病因不明的难治性癫痫。

4. 有证据提示可能有效, 尚待进一步探索及研究的包括孤独症谱系障碍以及其他多种非癫痫类疾病(例如各种炎性疾病、肿瘤、肥胖病、糖尿病、脑和脊髓损伤、各种精神障碍及神经退行性疾病等精神行为问题)^[4]。

(二) 禁忌证

1. 绝对禁忌证: 主要是脂肪酸代谢障碍和生物氧化异常的相关疾病。包括 β -氧化缺陷、卟啉病、丙酮酸羧化酶缺乏症、长链 3-羟基酰基辅酶 A 缺乏症、中链 3-羟基酰基辅酶 A 缺乏症、长链酰基脱氢酶缺乏症、中链酰基脱氢酶缺乏症、短链酰基脱氢酶缺乏症、肉碱缺乏症(原发性)、肉碱棕榈酰转移酶 I 或 II 缺乏症、肉碱转位酶缺乏症。

2. 相对禁忌证: 包括 KDT 不能维持适量营养或不配合者、适合实施切除性手术(如致痫灶明确且可切除)的患者、合并使用异丙酚(KDT 增加异丙酚输注综合征的发生风险)者等。

(三) KDT 介入时机

对于药物难治性癫痫患者尝试其他抗癫痫药物, 达到完全控制(1 年无发作)的比例不超过 3%^[9]。关于 KDT 介入时机, 专家调查意见显示大部分专家[56%(29/52)]建议启动 KDT 应在第 2 种抗癫痫药失败后; 其次[21%(11/52)]认为应在第 3 种药物失败后; 再次[17%(9/52)]认为可以首选; 只有 4%(2/52)认为可以作为最后的疗效手段。对于有明确手术切除指征者, 建议术前等待期间或手术失败后可尝试 KDT。

二、KDT 启动前的准备

责任医生及营养师应对患者进行系统地健康教育、咨询和评估, 充分了解患者心理预期包括对 KDT 疗效、药物调整和行为认知改善的期望值, 使患者和(或)监护人充分了解 KDT 相关知识、可能的风险或不良反应及获益, 排除禁忌证, 评估共患病, 签署知情同意书。

启动 KDT 前需要进行相应的实验室检查排除

禁忌证。一般需开展以下检查:(1)血液及血生化检查, 包括血细胞计数、肝肾功、空腹血脂、空腹血糖、血清氨基酸及肉碱分析、血电解质、微量元素(可包括硒元素)。(2)对于使用抗癫痫药物者, 可行血浓度检查。(3)完善尿常规及尿有机酸筛查。(4)骨代谢、骨龄及骨密度检查也需要在启动前完善。对于有肾结石家族史的患者, 还需要进一步完善肾脏超声明确有无肾脏病变。对于有心脏病家族史的患者, 心脏超声尤其重要。此外, 如有必要, 还需要完善脑电图及磁共振成像检查。对于病因不明者, 可酌情进行脑脊液检查。

三、KDT 的类型

临床目前常用 4 种类型的 KDT:(1)经典 KDT(classic KDT); (2)中链甘油三酯(medium chain triglyceride, MCT)饮食或改良的 MCT 饮食;(3)改良阿特金斯饮食(modified Atkins diet, MAD); (4)低血糖生成指数治疗(low glycemic index treatment, LGIT)^[7]。近来有人提出静脉 KDT 用于消化道功能障碍, 或抢救超级难治性癫痫持续状态, 国内尚乏经验。

经典 KDT 中 80%~90% 的能量由脂肪提供, 主要为长链甘油三酯(long chain triglyceride, LCT), 比例为 4:1, 目前最常用, 疗效也最肯定^[15]。与 LCT 相比, 相同热量下 MCT 产酮率更高, 但由于 MCT 水解较快, 容易导致患者出现胃肠道反应, 故起始时 MCT 比例不能太高, 一般建议自 30% 比例开始。MAD 不限制饮食的脂肪比例, 也不严格限制热量, 但限制糖类总摄入量, 通常儿童第 1 周, 每日 10 g, 第 1~3 个月后增加到每日 15 g, 以后根据疗效可增加到每日 20~30 g。成人开始每日 15 g, 1 个月后每日 20~30 g。通常比例为 1:1~1.5:1, 少数患者可用到 4:1^[16]。由于脂肪比例、热量以及蛋白质和液体没有严格的限制, 该方案比较便于操作和执行, 且患者依从性高于经典 KDT。LGIT 饮食允许来自低血糖生成指数食物(每百克食物中蛋白质和碳水化合物总量不超过 50 g)的碳水化合物摄入量是 40~60 g/d。

四、KDT 在不同年龄段人群中的应用

KDT 无明确年龄限制, 可用于从新生儿期到成年期的各年龄段^[17]。国内外已可制作不同类型、适用于不同年龄段的 KDT 专用食品, 还可通过自制配餐, 使 KDT 的食物种类更加多样化^[10]。液体产品也适用于需管饲喂养的患者。

五、KDT 的启动与管理

(一) 启动方案

KDT 启动阶段一般需 1~2 周, 可采用 2 种方案。

启动比例通常从2:1逐渐增加到4:1,2:1的饮食方案便于患者接受,可以提高其依从性。而4:1可以提高机体的酮体水平,更有利于控制癫痫发作^[8]。婴幼儿、难治性癫痫持续状态的患者,从4:1启动,起效一般更快。儿童、青少年可以从2:1启动,逐渐过渡,过渡期为1~2周。具体的启动方案可以灵活调整。经典的KDT必须由经验丰富的医生和营养师进行监督。KDT期间需监测血糖、血酮和尿酮;其中1周以后查血酮、血糖至少每个月2次以上,尿酮至少每周2次以上。患者和(或)家属应正确实施KDT并记录。应参考各年龄段推荐热量需要量制定启动计划,最终个体的热量需要量需摸索调整,以达到正常生长发育和新陈代谢要求。儿童一般每日每公斤体重需要热量为251.22~334.96 kJ(60~80 kcal)。血清的 β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate, BOH)有效参考浓度1.2~4.9 mmol/L,但如果效果不理想,而BOH处于较低水平时可以通过调整饮食提高到4~5 mmol/L后观察疗效。

1. 禁食启动:禁食能更快进入酮症状态,起效更快。禁食一般12~24 h,最长不超过48 h,期间自由饮水,患者需6 h左右监测1次血糖、血酮值。当血酮 ≥ 2.5 mmol/L或尿酮达到+++后,终止禁食。食品从1/3的参考热量开始,次日2/3,第3日增加至全量。禁食期间,需要及时观察并处理患者可能出现的不良反应,如低血糖和高血酮等,出现这类情况可以给患者30 ml的橙汁或适量10%的葡萄糖水。禁食对快速控制癫痫发作更有利,对难治性癫痫持续状态的患者更有益。

2. 不禁食启动:可以在门诊开展,更利于患者接受和适应。患者直接从总热量的1/3开始,1~2周内逐日增加至全量,期间出现体重减轻、低血糖和酮症酸中毒的情况较少。

(二)精细调节、长期随访及管理

KDT启动后2周至6个月称为滴定阶段^[10],通过饮食调整尽量使干预效果和生活质量达到最佳。KDT 3~6个月后,食谱及疗效稳定,则进入巩固期。鉴于KDT的实施相对比较复杂和精细,建立包括专科医师、护士和营养师的KDT团队,进行综合的长程管理,重视对患者进行持续的随访和饮食指导对于KDT的疗效和饮食维持至关重要^[18-20]。

KDT期间的随访评估项目如下^[21-22]:(1)KDT质量评估一般由营养师执行。包括每周检查身高、体重,评估饮食方案(热量、蛋白质和液体),评估酮症状态、饮食完成情况及治疗依从性,指导膳食摄

入量、维生素和矿物质补充物,记录食物过敏、不耐受、厌食等。(2)临床评估由医生完成。包括KDT的疗效结果(如癫痫发作的变化),患者其他方面的疗效(如行为、注意力、言语、运动、智力和认知功能的改善),是否继续接受KDT治疗,是否需要调整当前治疗药物如抗癫痫药物。(3)实验室检查包括血电解质、微量元素、血细胞、尿液分析、肝肾功能(包括白蛋白、球蛋白、天冬氨酸转氨酶、血清谷氨酸-丙酮酸转氨酶、血尿素氮、肌酐、尿酸)、血脂、尿钙和血清肌酐比值、肾脏超声、其他专科检查等,必要时查左旋肉碱、抗癫痫药血液浓度、骨龄或骨密度检查(每3个月复查1次)、脑电图、生活质量量表及发育行为认知量表测试以及其他必要的专科检查。(4)指导患者记录生酮日记,包括每日饮食记录、病情记录、尿酮、不良反应、家庭监测身高、体重、血酮、血糖。

(三)合理补充多种营养素

长期接受KDT治疗的患者一般需补充以下营养素:(1)多种维生素与矿物质(包括微量矿物质,尤其是硒);(2)钙和维生素D(满足每日推荐量要求);(3)其他选择性营养补充剂:口服枸橼酸钾、镁、锌、磷、左旋肉碱、MCT(椰子油或棕榈仁油),钠盐(>1岁儿童应在饮食配方中计算钠盐)。对于治疗期间监测出现营养素不足或缺乏时,应给予相应补充。在肉碱水平低下或有明显临床缺乏表现的时候才予以补充左旋肉碱,通常从50~100 mg/(kg·d)开始,逐渐增加,最大日剂量一般不超过2 g/d^[10]。

(四)评估KDT质量,提高效果和安全性

医生及营养师应指导患者及家属耐心配合,提高烹饪技能,改善喂养方法,必要时及时调整饮食方案,确保KDT实施在以下几方面达标^[10]:(1)正常的生长发育。患者的身高、体重在同年龄组正常范围,面部肤色健康,精神状态良好,营养指标正常等。(2)心情愉悦、食欲良好。患者心情愉悦,食物美味,能使患者满足并坚持该疗法。(3)食物种类多样。排便正常,每日1次,自然排便;饮食方案具备合理的食物成分,有多种营养补充剂,达到营养均衡。(4)酮症最佳状态。尿酮保持在+++以上,血酮1.2~4.9 mmol/L,血糖控制在4.0 mmol/L左右,血糖/酮(葡萄糖/酮指数)为1:1~2:1。(5)无明显不良反应。

六、不良反应

KDT总体是安全的,不良反应一般轻微,大多可通过适当的饮食调整避免或缓解,很少因此终止KDT^[23-24]。常见不良反应:(1)胃肠道反应包括呕

吐、便秘、腹泻和腹痛,发生率 12%~50%^[25-27]。可用山莨菪碱、益生菌、食用含有高膳食纤维的蔬菜、调整饮食比例和增加饮水等缓解。(2)肾结石发生率为 3%~7%,通常不需停止 KDT,且很少需要进行碎石术或手术治疗。增加饮水量、口服枸橼酸钾、避免服用升高尿酸的药物或食物可减少泌尿系统结石的发生^[23]。(3)低蛋白血症的发生率为 2%,一般见于 1 岁以内婴儿,KDT 1~2 个月或中后期^[23],大多可通过饮食调整恢复,个别严重者需通过静脉滴注矫正。(4)症状性低血糖一般见于启动阶段,KDT 稳定后少见。(5)其他包括一过性生长发育落后、血脂异常及其他代谢紊乱,一般程度不重,可逆。例如长期接受 KDT 的儿童可能发生身高增长减慢,停止 KDT 后可追赶正常^[28-29]。经典 KDT 期间可见血脂异常,14%~59% 的患儿出现血清甘油三酯和总胆固醇水平升高^[26,30-32],其中 60% 在 12 个月后逐渐恢复并维持正常^[30,33]。增加橄榄油或中链脂肪酸的摄入比例、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,或降低 KDT 的比例,可有效预防或减轻 KDT 相关的高脂血症^[31-32]。其他代谢异常发生率相对较低,包括高尿酸血症 (2%~26%),低钙血症为 (2%),低镁血症 (5%)^[31]。罕见不良事件包括胰腺炎、心肌病、猝死等^[34-36]。

七、KDT 效果评价与终止

1. 起效时间:癫痫患者一般在生酮饮食 1~2 周起效,3 个月内效果稳定^[37],Nabbout 等^[38]报道的难治性癫痫持续状态患者通过 KDT 控制发作的平均时间为 5 d (4~6 d)。建议癫痫患者 KDT 启动后至少坚持 3 个月。其他疾病的起效时间尚待进一步研究。

2. 疗效评估:癫痫患者常用疗效评价指标包括 (1) 癫痫发作次数减少;(2) 发作程度减轻或发作时间缩短;(3) 是否减少抗癫痫药物的使用;(4) 行为、认知方面改善;(5) 脑电图改善。病因、癫痫发作分型、脑电图特点、既往治疗状况等因素可以影响 KDT 的临床效果。KDT 除了可能控制癫痫发作,还有可能改善患者的情绪、行为,减少冲动性和攻击性行为,提高社会适应能力。

3. 终止饮食:接受 KDT 治疗的癫痫患者应根据个体反应减停饮食。(1) 有效即患者坚持 KDT 约 2 年后,经医生评估后终止者,需要 1~3 个月逐渐降低饮食脂肪比例,过渡到普通饮食。一般每隔 1~3 周调整一次。注意碳水化合物的量不要突然增

加,以免诱发或加重癫痫发作^[10]。(2) 无效即经 3~6 个月合理治疗无效者,可以通过 2~4 周的时间逐渐过渡到普通饮食。(3) 因其他原因(如严重不耐受或患其他严重疾病)需停止者,可通过每 1~2 餐降低 1 次饮食比例,快速恢复到普通饮食。对于因无法耐受经典 KDT 而停止的患者,可以换用 MAD 或者 LGIT 观察治疗反应。不同病因 KDT 疗程有所不同。有针对性适应证者,如 Glut-1 缺乏症、PDHD 或其他先天性代谢紊乱患者,应延长 KDT 疗程。West 综合征病例无发作 6 个月后可以考虑停止 KDT。对于急性症状性超级难治性癫痫持续状态,发作控制后 KDT 疗程也可适当缩短,具体取决于病因,但尚缺乏研究证据。癫痫发作完全控制者停止 KDT 后,80% 的患者仍可保持无发作状态,总体复发率约为 20%。KDT 停止前脑电图存在癫痫样放电、颅脑磁共振成像异常以及结节性硬化症的患者,癫痫发作复发的风险较高^[37]。

八、KDT 与药物

KDT 会增加苯巴比妥和苯妥英钠这两种药的血药浓度,必要时调整剂量^[13]。丙戊酸可能出现继发性肉毒碱缺乏症,并导致肝毒性,需要对患者进行密切关注^[39],酌情及时补充左旋肉碱。将 KDT 与碳酸酐酶抑制剂(托吡酯、乙酰唑胺、唑尼沙胺)联合使用时,可能会增加代谢性酸中毒风险,增加机体患肾结石的风险,特别对于有结石家族史者,应尽量避免。对于必须合用且短期不能停药者应充分沟通,并告知可能的风险。启动 KDT 1 个月内,建议维持原有抗癫痫药物不变^[10],1 个月以后患者可在医生的指导下逐渐调整抗癫痫药物。减药前医生需要与患者及家属沟通癫痫可能复发的风险,并且每次只能缓慢减少一种抗癫痫药物的剂量。

九、局限性

KDT 的临床操作较复杂,患者个体差异也很大,需要临床经验的不断积累和完善,亟待指南或规范的指导。本共识充分借鉴了国内外 KDT 临床实践和大量研究证据,但鉴于 KDT 还缺乏高质量研究证据,特别是大样本、多中心、随机对照研究证据,本共识存在一定局限性,关于 KDT 的应用方案还有待更进一步临床研究的支持和更新。

(廖建湘 秦炯 余阅 执笔)

参与本共识制定的专家名单(按单位及作者姓氏笔画排序):广东三九脑科医院(周锦华);广州医科大学附属第二医院(邓宇虹);上海德济医院(王曼);中南大学湘雅医院(尹飞、彭镜);天津市

儿童医院(张玉琴);四川大学华西第二医院(罗蓉);北京大学人民医院(秦炯);北京大学第一医院(姜玉武);江西省儿童医院(钟建民);郑州大学第三附属医院(朱登纳);武汉儿童医院(黄丽娟);复旦大学附属儿科医院(郁莉斐);首都医科大学附属北京儿童医院(韩彤立);首都医科大学附属北京天坛医院(王群);浙江大学医学院附属第二医院(丁美萍、王爽);深圳市儿童医院(叶园珍、余阅、廖建湘);湖南省儿童医院(宁泽淑);解放军总医院(杨光)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- Wheless JW. History of the ketogenic diet[J]. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 8:3-5.
- 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.
- 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.
- Evangelidou A, Vlachonikolis I, Mihailidou H, et al. Application of a ketogenic diet in children with autistic behavior: pilot study[J]. *J Child Neurol*, 2003, 18(2):113-118. DOI: 10.1177/08830738030180020501.
- Klepper J, Leiendecker B, Riemann E, et al. The ketogenic diet in German-speaking countries: update 2003[J]. *Klin Padiatr*, 2004, 216(5):277-285. DOI: 10.1055/s-2004-44906.
- Kossoff EH. International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy[J]. *Epilepsia*, 2008, 49 Suppl 8:11-13. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01823.x.
- 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.
- 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.
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319. DOI: 10.1056 / NEJM200002033420503.
- Liao J, Xiong L. Implementation of ketogenic diet therapy in refractory epilepsies[J]. *Epilepsy J*, 2016, 2(3): 111. DOI: 10.4172/2472-0895.1000111.
- Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, et al. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects[J]. *Dev Med Child Neurol*, 1989, 31(2): 145-151. DOI: 10.1111 / j.1469-8749.1989.tb03972.x.
- Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 421-424. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x.
- Klepper J, Leiendecker B. GLUT1 deficiency syndrome--2007 update[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(9):707-716. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2007.00707.x.
- Sofou K, Dahlin M, Hallböök T, et al. Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short-and long-term outcomes[J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40(2): 237-245. DOI: 10.1007/s10545-016-0011-5.
- 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.
- Fung EL, Chang SK, Yam KK, et al. Ketogenic diet as a therapeutic option in super-refractory status epilepticus[J]. *Pediatr Neonatol*, 2015, 56(6): 429-431. DOI: 10.1016 / j. pedneo.2015.01.010.
- Ye F, Li XJ, Jiang WL, et al. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: a meta-analysis[J]. *J Clin Neurol*, 2015, 11(1):26-31. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.1.26.
- Fung EL, Ho YY, Hui J, et al. First report of GLUT1 deficiency syndrome in Chinese patients with novel and hot spot mutations in SLC2A1 gene[J]. *Brain Dev*, 2011, 33(2): 170-173. DOI: 10.1016/j.braindev.2010.03.009.
- Xia S, Lin R, Jin L, et al. Prevention of dietary-fat-fueled ketogenesis attenuates BRAF V600E tumor growth[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2):358-373. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.12.010.
- Hao GW, Chen YS, He DM, et al. Growth of human colon cancer cells in nude mice is delayed by ketogenic diet with or without omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(5):2061-2068. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.5.2061.
- Alberti MJ, Agostinho A, Argumedo L, et al. Recommendations for the clinical management of children with refractory epilepsy receiving the ketogenic diet[J]. *Arch Argent Padiatr*, 2016, 114(1):56-63. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.56.
- Freeman JM, Kossoff EH, Rubenstein JE, et al. Ketogenic diets: treatments for epilepsy and other disorders[M]. New York: Demos Medical Publishing, 2011.
- 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.
- 吴春风, 廖建湘, 郑桐, 等. 生酮饮食治疗发热感染相关性癫痫综合征 1 例[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(5):393-394.
- Lin A, Turner Z, Doerfer SC, et al. Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and influence on seizure outcomes[J / OL]. *Pediatr Neurol*, 2017, 68: 35-39. [2019-04-01]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887-8994\(16\)31024-4/fulltext](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0887-8994(16)31024-4/fulltext). DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007.
- 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.
- 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.
- Vining EP, Pyzik P, McGrogan J, et al. Growth of children on the ketogenic diet[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2002, 44(12): 796-802. DOI: 10.1017/s0012162201002961.
- Patel A, Pyzik PL, Turner Z, et al. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1277-1282. DOI: 10.1111 / j.1528-1167.2009.02488.x.

- [30] Kwiterovich PO Jr, 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.
- [31] 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.
- [32] Güzel O, Yılmaz 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.
- [33] Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2006, 48(12): 978-981. DOI: 10.1017 / S0012162206002143.
- [34] Cai QY, Zhou ZJ, Luo R, et al. Safety and tolerability of the ketogenic diet used for the treatment of refractory childhood epilepsy: a systematic review of published prospective studies [J]. World J Pediatr, 2017, 13(6): 528-536. DOI: 10.1007 / s12519-017-0053-2.
- [35] Sirikonda NS, Patten WD, Phillips JR, et al. Ketogenic diet: rapid onset of selenium deficiency-induced cardiac decompensation[J]. Pediatr Cardiol, 2012, 33(5): 834-838. DOI: 10.1007/s00246-012-0219-6.
- [36] Bank IM, Shemie SD, Rosenblatt B, et al. Sudden cardiac death in association with the ketogenic diet[J]. Pediatr Neurol, 2008, 39(6): 429-431. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2008.08.013.
- [37] Martinez CC, Pyzik PL, Kossoff EH. Discontinuing the ketogenic diet in seizure-free children: recurrence and risk factors[J]. Epilepsia, 2007, 48(1): 187-190. DOI: 10.1111 / j.1528-1167.2006.00911.x.
- [38] Nabhout R, Mazza M, Hubert P, et al. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES)[J]. Epilepsia, 2010, 51(10): 2033-2037. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02703.x.
- [39] Coppola G, Epifanio G, Auricchio G, et al. Plasma free carnitine in epilepsy children, adolescents and young adults treated with old and new antiepileptic drugs with or without ketogenic diet[J]. Brain Dev, 2006, 28(6): 358-365. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.11.005.

(收稿日期:2019-04-05)

(本文编辑:李伟)

·编辑部公告·

2020 年中华儿科杂志重点选题报道计划

为使作者了解我刊的编辑出版计划,及时为我刊惠赐稿件,中华儿科杂志编辑委员会确定了2020年重点选题报道计划。每期稿件至少要提前4个月投稿,此日期仅为重点号来稿截止时间,不能在重点号刊登的稿件通过审稿后会按投稿时间安排发稿。全年欢迎各专业作者踊跃投稿。

期号	重点号	来稿截止时间	发表日期
1	呼吸疾病研究	已截止	2020年1月2日
2	心血管疾病研究	已截止	2020年2月2日
3	儿童保健及发育行为专业相关研究	2019年11月2日	2020年3月2日
4	重症医学研究	2019年12月2日	2020年4月2日
5	新生儿疾病研究	2020年1月2日	2020年5月2日
6	内分泌遗传代谢疾病研究	2020年2月2日	2020年6月2日
7	消化疾病研究	2020年3月2日	2020年7月2日
8	感染性疾病研究	2020年4月2日	2020年8月2日
9	肾脏疾病研究	2020年5月2日	2020年9月2日
10	血液疾病研究	2020年6月2日	2020年10月2日
11	神经系统疾病研究	2020年7月2日	2020年11月2日
12	免疫系统疾病研究	2020年8月2日	2020年12月2日