

- [7] 中华医学会儿科学会急救学组. 小儿危重病例评分法(草案)[J]. 中华儿科杂志, 1995, 33(6): 370-373.
- [8] 张慧芳, 张雪, 沙玉霞, 等. 血清及支气管肺泡灌洗液中 sTREM-1 水平、APACHE II 评分及 SOFA 评分对重症肺炎患儿病情及预后评价[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(6): 626-631.
- [9] 吴仕燕, 张华, 吴文, 等. 血清 miR-21-3p 对脓毒症患儿并发急性肾损伤的预测价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2020, 22(3): 269-273.
- [10] FITZGERALD J C, ROSS M E, THOMAS N J, et al. Risk factors and inpatient outcomes associated with acute kidney injury at pediatric severe sepsis presentation [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(10): 1781-1790.
- [11] 李娟珍, 王莹. PICU 中儿童脓毒症临床特点和预后相关因素分析[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(10): 762-768.
- [12] 段袁园, 金丹群, 许愿愿, 等. PICU 脓毒症患儿并发急性肾损伤的危险因素及预后分析[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(8): 1004-1007.
- [13] 向瑞, 李振江. 肝型脂肪酸结合蛋白在急性肾损伤中的研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(14): 2821-2825.
- [14] 康晓征, 赵勇, 乐磊, 等. 肝型脂肪酸结合蛋白对比白介素 18 对肝硬化失代偿期急性肾损伤患者的诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(8): 1289-1293.
- [15] WANG L, XUE J, CHEN C, et al. Urinary liver-type fatty acidbinding protein predicts recovery from acute kidney injury [J]. *Clin Nephrol*, 2015, 84(5): 255-261.
- [16] YAMAMOTO T, NOIRI E, ONO Y, et al. Renal L-type fatty acid binding protein in acute ischemic injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 18(11): 2894-902.
- [17] 唐荣, 敖翔, 钟永, 等. 尿 L-FABP 与尿 NGAL 联合应用在儿童心脏术后急性肾损伤早期诊断中的价值[J]. 中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 770-775.
- [18] 石耿利. 尿肝型脂肪酸结合蛋白、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及尿肾损伤分子-1 检测对儿童急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(9): 48-50.
- [19] XUE W, XIE Y Y, WANG Q, et al. Diagnostic performance of urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in an obstructive nephropathy patient [J]. *Nephrol (Carlton)*, 2014, 19(4): 186-194.
- [20] CHIRAG R, PARIK H, THIESSEN-PHILBROOK H, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016, 8(6): 1079-1088.
- [21] HEMAT E E, RANIA N A, MONA W, et al. NLRP3 expression and urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patient [J]. *IUBMB Life*, 2017, 69(8): 623-630.
- [22] MAO H, LI Z, ZHOU Y, et al. Hsp72 attenuates renal tubular cell apoptosis and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 295(1): 202-214.
- [23] ORTEGA-TREJO J A, PÉREZ-VILLALVA R, BARRERA-CHIMAL J, et al. Heat shock protein 72 (Hsp72) specific induction and temporal stability in urine samples as a reliable biomarker of acute kidney injury (AKI) [J]. *Biomarkers*, 2015, 21(6): 1-7.
- [24] MORALES-BUENOSTRO L E, SALAS-NOLASCO O I, BARRERA-CHIMAL J, et al. Hsp-72 is a novel biomarker to predict acute kidney injury in critically ill patients [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109407.

(编辑:曾敏莉)

(收稿日期:2021-10-21 修回日期:2021-12-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.07.011

· 论著 ·

74 例儿童难治性癫痫应用生酮饮食疗法效果分析

莫庭庭, 贾珊珊, 李霞, 王治静, 窦香君 (西安市儿童医院, 西安 710003)

[摘要]目的:探讨生酮饮食(KD)治疗儿童药物难治性癫痫的疗效及安全性。方法:收集 2013 年 6 月至 2020 年 2 月在西安市儿童医院神经内科接受 KD 治疗的 74 例癫痫患儿,评估 KD 治疗的临床疗效、保留率、终止原因及不良反应发生情况。结果:在纳入的 74 例患儿中,KD 治疗启动时平均年龄为 27.1 个月。KD 治疗在 3 个月末、6 个月末、12 个月末随访时,保留率分别为 87.8%、63.5%、33.8%,有效率分别为 37.8%、29.7%、21.6%。KD 治疗对不同病因难治性癫痫患儿的疗效比较差异无统计学意义。KD 治疗不同癫痫病程组患儿中,病程<6 个月组及病程 6 个月~2 年组有效率均优于病程>2 年组($P<0.05$),病程<6 个月组及病程 6 个月~2 年组有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$),KD 治疗不同癫痫病程组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。KD 治疗不同病程组难治性癫痫患儿中,病程>6 个月组有效率优于病程<3 个月组及 3~6 个月组($P<0.05$)。KD 病程<3 个月组、3~6 个月组及>6 个月组无发作率优于病程<3 个月组及 3~6 个月组($P<0.05$),KD 病程<3 个月组及 3~6 个月组有效率及无发作率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。大部分患儿不良反应轻微,多为胃肠功能紊乱如拒食、腹泻、呕吐、便秘等,仅 3 例因严重拒食、2 例因泌尿系结石而终止 KD 治疗。结论:KD 治疗儿童难治性癫痫是一项安全、有效的治疗措施。癫痫病程<2 年患儿应用 KD 治疗保留时间>6 个月,可能有助于提高 KD 治疗儿童难治性癫痫的有效率。

[关键词]生酮饮食;儿童;难治性癫痫;癫痫发作**[中图分类号]**R742.1**[文献标识码]**A**[文章编号]**1672-108X(2023)07-0040-05

作者简介:莫庭庭(1991.09-),女,硕士,主治医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: 760102191@qq.com。

通信作者:窦香君(1987.06-),女(蒙古族),硕士,主治医师,主要从事儿童神经系统疾病研究,E-mail: doudouxiangjun@126.com。

Efficacy of Ketogenic Diet in the Treatment of 74 Children with Refractory Epilepsy

Mo Tingting, Jia Shanshan, Li Xia, Wang Zhijing, Dou Xiangjun (Xi'an Children's Hospital, Xian 710003, China)

[Abstract] Objective: To probe into the efficacy and safety of ketogenic diet (KD) in the treatment of refractory epilepsy in children. **Methods:** A total of 74 children with epilepsy received KD treatment in the neurology department of Xi'an Children's Hospital from Jun. 2013 to Feb. 2020 were collected. The clinical efficacy, retention rate, reason of termination and occurrence of adverse drug reactions of KD were evaluated. **Results:** Of the 74 children, the mean age at initiation of KD treatment was 27.1 months. At the end of 3 months, 6 months and 12 months, the retention rate was respectively 87.8%, 63.5% and 33.8%, and the effective rate was 37.8%, 29.7% and 21.6%. There was no significant difference in the efficacy of KD in children with refractory epilepsy. Among the children with different epilepsy duration groups treated with KD, the efficiency of the group with duration <6 months and the group with duration from 6 months to 2 years was better than that of the group with duration >2 years ($P < 0.05$), and the difference between the efficiency of the group with duration <6 months and the group with duration from 6 months to 2 years was not statistically significant ($P > 0.05$), and the difference between the groups with different epilepsy duration treated with KD was not statistically significant ($P > 0.05$). In children with refractory epilepsy treated with KD in different treatment groups, the efficiency of the group with duration >6 months was better than that of the group with duration <3 months and the group with duration from 3 to 6 months ($P < 0.05$). The seizure-free rate was better in the KD duration <3 months group, from 3 to 6 months group and >6 months group than in the duration <3 months group and from 3 to 6 months group ($P < 0.05$), and the difference in efficiency and seizure-free rate between the KD duration <3 months group and from 3 to 6 months group was not statistically significant ($P > 0.05$). Most of the children had mild adverse drug reactions, mostly gastrointestinal disorders such as food refusal, diarrhea, vomiting and constipation. Only 3 cases were terminated from KD treatment due to severe food refusal and 2 cases due to urinary crystallization. **Conclusion:** KD treatment for children with refractory epilepsy is a safe and effective treatment measure. The application of KD treatment for children with epilepsy <2 years of duration retained for >6 months may help to improve the efficiency of KD treatment for refractory epilepsy in children.

[Keywords] ketogenic diet; children; refractory epilepsy; epileptic seizure

1921 年在美国明尼苏达州罗切斯特的梅奥诊所首次提议使用高脂肪、低碳水化合物的饮食方案治疗癫痫患者,该治疗方案 1998 年由约翰霍普金斯医院推广使用^[1-2]。我国于 2004 年在深圳市儿童医院首先采用生酮饮食(KD)治疗儿童难治性癫痫^[3]。KD 是一种高脂肪比、低碳水化合物,足够蛋白质及其他矿物质、维生素等饮食治疗方案,目前已广泛应用于儿童药物难治性癫痫的添加治疗。国际抗癫痫协会生酮饮食学组推荐 KD 可用于 ≥ 2 种抗癫痫药物正规治疗无效或发作不能完全控制的癫痫患儿^[2]。以往较多研究表明,KD 是一种有效、可耐受、较为安全的抗癫痫治疗方案,但难治性癫痫的病因多样,目前尚缺乏针对 KD 治疗不同病因及不同癫痫病程的儿童难治性癫痫的报道。本研究采用回顾性病例对照研究,总结 2013 年 6 月至 2020 年 2 月西安市儿童医院(我院)神经内科采用 KD 治疗患儿 74 例,探讨不同病因儿童难治性癫痫采用 KD 治疗的有效率、保留率、不良反应及预后情况。

1 资料和方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2013 年 6 月至 2020 年 2 月在我院神经内科接受 KD(广州金酮医疗科技有限公司)治疗的 74 例难治性癫痫患儿。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)既往未使用过生酮饮食治疗,患儿监护人均签署接受 KD 治疗知情同意书,且经医院医学伦

理委员会批准;(2)符合药物难治性癫痫诊断标准,曾规范应用 ≥ 2 种抗癫痫药物,癫痫发作 > 4 次/周。排除标准:(1)脂肪代谢异常的代谢性疾病或肝脏疾病、高脂血症等;(2)严重心血管系统、呼吸系统、消化系统、血液系统疾病;(3)泌尿系结石或免疫缺陷病。

1.3 研究方法

1.3.1 KD 启动 所有患儿均鼓励 KD 治疗启动期间住院观察 5~7 d,本研究 74 例难治性癫痫患儿中 70 例住院启动 KD 治疗,其余 4 例在医师和营养师指导下门诊启动 KD 治疗。所有患儿 KD 治疗开始前无需禁食,直接引入,根据患儿年龄及耐受程度,可酌情按脂肪与非脂肪比例 1:1~2:1 缓慢引入,逐渐增加至 3:1 或 4:1。热量摄入为 60~80 Kcal/(kg·d),蛋白质摄入量约为 1.0~1.5 g/(kg·d),同时添加人体必需的多种矿物质及维生素。所有患儿在 KD 启动阶段推荐使用健酮系列产品提供的生酮奶、生酮饼干等,待血酮达到稳定水平后可灵活引入各种生酮配餐。住院期间及时监测患儿血糖、血酮、尿酮值及可能出现的不良反应,适时调整生酮饮食脂肪与非脂肪比例维持合适的血酮值,避免低血糖和酮症酸中毒等不良反应,同时对患儿监护人进行宣教,使其掌握 KD 治疗食物准备方案及疗效记录方法。

1.3.2 接受 KD 治疗患儿的随访 对所有患儿均采用面对面复诊或电话沟通方式,于 KD 开始第 1 个月月末和第 3 个月月末进行随访,此后每 3 个月对患儿进行随访,记录患儿 KD 治疗期间脂肪与非脂肪比例调整情况、抗癫痫药物使用调整情况、癫痫发作频率、KD 治疗期间

患儿身高及体质量变化、KD 治疗期间出现的副作用、KD 保留时间及停止原因、KD 治疗停止后 1 年内癫痫发作频率。本研究中所有患儿均坚持 KD 治疗 ≥ 1 个月,在 KD 治疗 1、3、6、12 个月末分别进行至少 2 h 视频脑电图复查。此外,所有患儿在接受 KD 治疗前 3 个月内,原有抗癫痫药物使用方案不变。

1.3.3 观察指标 (1)记录患儿癫痫发作情况,评估 3、6、12 个月末接受 KD 治疗患儿的保留率、有效率和无发作率。(2)根据 2017 年国际抗癫痫病联盟(ILAE)推荐癫痫分类标准中的病因学分类标准,将患儿分为遗传性因素组 12 例,结构性因素组 28 例,原因不明组 34 例,所有接受 KD 治疗的患儿中未发现明确代谢性、免疫性病因。截至末次随访,评估有效率及无发作率。(3)根据患儿 KD 启动时癫痫病程,将患儿分为病程 < 6 个月组、6 个月~2 年组、 > 2 年组,评估有效率及无发作率。(4)根据患儿坚持 KD 治疗的疗程,将患儿分为疗程 < 3 个月组、3~6 个月组、 > 6 个月组,评估有效率及无发作率。(5)分析患儿 KD 治疗终止原因。(6)记录患儿 KD 治疗不良反应发生情况。

1.3.4 评价标准 癫痫发作控制疗效分为 4 级^[3], I 级:无癫痫发作; II 级:发作减少 90%~100%; III 级:发作减少 50%~90%; IV 级:发作减少 $\leq 50\%$ 。有效定义:发作减少 $> 50\%$ 定为有效。无发作定义^[4]:临床无癫痫发作 ≥ 4 周,复查视频脑电监测至少 2 h,监测期间无癫痫发作。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 软件,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

74 例难治性癫痫患儿中,男 55 例,女 19 例,年龄 27.1(1.0~169.7)月, < 2 岁患儿 43 例, 2~6 岁患儿 26 例, > 6 岁患儿 5 例;诊断为婴儿痉挛症 40 例,大田原综合征 2 例,Doose 综合征 1 例,Lennox-Gastaut 综合征(LGS 综合征)3 例,Dravet 综合征 5 例,其他难治性癫痫 23 例。结构性因素 28 例,遗传性因素 12 例,原因不明 34 例。见表 1。

表 1 74 例难治性癫痫患儿临床特征

年龄组	癫痫综合征						病因		例
	LGS 综合征	婴儿痉挛症	Dravet 综合征	Doose 综合征	大田原综合征	其他难治性癫痫	结构性	遗传性	
< 2 岁	2	33	1	0	2	5	18	6	20
2~6 岁	1	7	3	1	0	14	7	6	12
> 6 岁	0	0	1	0	0	4	3	0	2
合计	3	40	5	1	2	23	28	12	34

2.2 治疗效果

2.2.1 患儿癫痫控制情况

74 例难治性癫痫患儿中,

随访时间 7.8(1.2~45.4)月,截至末次随访,有效率为 55.4%(41/74),无发作率为 23.0%(17/74)。3、6、12 个月末 KD 保留率分别为 87.8%(65/74)、63.5%(47/74)、33.8%(25/74),有效率分别为 37.8%(28/74)、29.7%(22/74)、21.6%(16/74),无发作率分别为 17.6%(13/74)、14.9%(11/74)、12.2%(9/74)。

2.2.2 不同病因患儿有效率及无发作率比较 74 例难治性癫痫患儿中,结构性病因 28 例(其中新生儿缺氧缺血性脑病 11 例,低血糖脑病 2 例,颅内出血 2 例,脑发育不良 3 例,小脑回畸形 2 例,小头畸形 1 例,病毒性脑炎 4 例,化脓性脑膜炎 3 例),遗传性病因 12 例(其中 SCN1A 基因异常 4 例,SCN2A 基因异常 2 例,GUL48 基因异常 1 例,GABRB3 基因异常 1 例,结节性硬化症 1 例,甲基丙二酸尿症 1 例,2 例有家族史),原因不明 34 例。

KD 治疗结构性病因有效率及发作率分别为 67.9%(19/28)、17.9%(5/28),遗传性病因有效率及发作率分别为 50.0%(6/12)、41.7%(5/12),原因不明的有效率及发作率分别为 47.1%(16/34)、20.6%(7/34)。不同病组难治性癫痫患儿有效率($\chi^2 = 2.858, P > 0.05$)及无发作率($\chi^2 = 2.893, P > 0.05$)比较差异无统计学意义,各组之间有效率及无发作率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.3 不同癫痫病程患儿有效率及无发作率比较 < 6 个月癫痫病程组患儿有效率及发作率分别为 72.4%(21/29)、31.0%(9/29),6 个月~2 年癫痫病程组患儿有效率及发作率分别为 54.8%(17/31)、16.1%(5/31), > 2 年癫痫病程组患儿有效率及发作率分别为 21.4%(3/14)、21.4%(3/14)。KD 治疗不同癫痫病程组的难治性癫痫患儿有效率($\chi^2 = 9.941, P < 0.05$)比较差异有统计学意义,其中病程 < 6 个月组及 6 个月~2 年组有效率均优于病程 > 2 年组(χ^2 分别为 9.952、4.360, $P < 0.05$),病程 < 6 个月组及 6 个月~2 年组有效率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。KD 治疗不同癫痫病程组的难治性癫痫患儿的无发作率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2.4 不同 KD 疗程患儿有效率及无发作率比较 < 3 个月疗程组患儿有效率及发作率分别为 11.1%(1/9)、0(0/9),3~6 个月疗程组患儿有效率及发作率分别为 42.9%(9/21)、9.5%(2/21), > 6 个月疗程组患儿有效率及发作率分别为 70.5%(31/44)、34.1%(15/44)。不同 KD 疗程组的难治性癫痫患儿有效率及无发作率(χ^2 分别为 12.445、7.394, $P < 0.05$)比较差异均有统计学意义,其中疗程 > 6 个月组有效率优于疗程 < 3 个月组及 3~6 个月组(χ^2 分别为 10.999、4.574, $P < 0.05$),KD 疗程 > 6 个月组无发作率优于疗程 < 3 个月组及 3~6 个月组(χ^2 分别为 4.279、4.442, $P < 0.05$),KD 疗程 < 3 个月组及 3~6 个月组有效率及无发作率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 KD 治疗终止原因评估

终止 KD 治疗的患儿共 49 例。终止治疗原因主要为疗效差、患儿及监护人依从性差及家庭经济原因,仅

5 例因不良反应终止治疗,见表 2。

2.4 不良反应

74 例接受 KD 治疗的患儿中共 28 例出现不良反应,多较轻微,以胃肠功能紊乱为主,多为一过性,经调整生酮饮食脂肪类与非脂肪类比例及对症治疗后缓解,有 2 例为泌尿系统结石、2 例低血糖(空腹血糖 1.6~2.0 mmol/L)、3 例高脂血症(总胆固醇 5.20~6.14 mmol/L)、3 例低蛋白血症(白蛋白 25.8~30.0 g/L),见表 3。

表 2 74 例难治性癫痫患儿不同疗程的终止原因 例(%)

KD 疗程	例数	无效	不良反应	并发症	依从性差	家庭经济原因	发作控制过渡至正常饮食
<3 个月	7	1(14.3)	1(14.3)	1(14.3)	4(57.1)	0(0)	0(0)
3~6 个月	11	3(27.3)	1(9.1)	2(18.2)	3(27.3)	2(18.2)	0(0)
>6~12 个月	12	3(25.0)	1(8.3)	1(8.3)	4(33.3)	2(16.7)	1(8.3)
>12 个月	19	5(26.3)	2(10.5)	0(0)	4(21.1)	4(21.1)	4(21.1)
合计	49	12(24.5)	5(10.2)	4(8.2)	15(30.6)	8(16.3)	5(10.2)

表 3 74 例难治性癫痫患儿 KD 不同疗程的不良反应 例(%)

KD 疗程	例数	拒食	呕吐	腹泻	便秘	泌尿系统结石	低血糖	高血脂	低蛋白血症
<3 个月	9	2(22.2)	2(22.2)	3(33.3)	0(0)	0(0)	2(22.2)	0(0)	0(0)
3~6 个月	8	1(12.5)	1(12.5)	2(25.5)	1(12.5)	0(0)	0(0)	1(12.5)	2(25.5)
>6~12 个月	7	0(0)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)	1(14.3)	0(0)	2(28.6)	1(14.3)
>12 个月	4	0(0)	0(0)	1(25.5)	2(50.0)	1(25.5)	0(0)	0(0)	0(0)
合计	28	3(10.7)	3(10.7)	8(28.6)	4(14.3)	2(7.1)	2(7.1)	3(10.7)	3(10.7)

3 讨论

KD 作为儿童难治性癫痫的添加治疗方案,其安全性、有效性及可耐受性已被证实,临床可用于治疗不同发作类型的癫痫综合征及其他难治性癫痫患儿。本研究中,KD 治疗对婴儿痉挛症、LGS 综合征、Dravet 综合征及其他难治性癫痫均有疗效,与既往报道^[4-6]相似。

近年来,国内外关于 KD 治疗儿童难治性癫痫患儿的研究^[5,7-12]显示,3、6、12 个月末保留率分别为 62.8%~80.7%、42.0%~70.0%、24.3%~54.0%,有效率分别为 42.9%~68.0%、30.4%~76.0%、20.5%~80.0%,无发作率分别为 12.1%~48.0%、6.7%~44.0%、10.7%~60.0%。本研究中 3 个月末保留率略高于既往文献^[5,7-12]结果,6 个月末及 12 个月末保留率均处于上述范围内,上述各时间点的有效率略低于既往文献^[5,7-12]报道,无发作率处于上述范围内,2 例患儿在 KD 维持治疗 1 年后出现复发。原因主要为在 KD 治疗实施过程中,部分患儿因 KD 治疗适应时间偏长或不良反应明显,不能完成营养师规定饮食,血酮在短时间内难以达到较稳定的水平,可能影响本研究中 KD 治疗有效率,其中 6 例(8.1%)患儿初期拒食、呕吐,不能完成规定饮食,13 例(17.5%)患儿 KD 治疗早期血酮均值<2 mmol/L。针对西北地区以高碳水化合物为主要饮食结构的患儿,本研究采用健酮 KD 起始介入比例稍低于指南^[2,6],一般为 1:1~2:1,逐渐增至 3:1 或 4:1,同时加入膳食粉、魔芋面条、魔芋米等代餐,尽量满足西北地区患儿饮食习惯。尽管如此,本研究中仍有部分患儿耐受性较差,进一步评估饮食限制较小的方法如改良阿特金斯饮食(MAD)、低血糖生成指数饮食(LGIT)等的有效率及安全性将是未来研究方向。印度一项临床随机对照研究表明,MAD 和 LGIT 的疗效是否高于 KD 治疗尚未明确,LGIT 组严重不良反应发生率低于 KD 组^[3]。

本研究显示,KD 治疗不同病因组难治性癫痫患儿的有效率及无发作率比较差异无统计学意义,与既往多个文献^[5,10-11,13]报道一致。分析不同癫痫病程组 KD 添加治疗的有效率发现,病程<6 个月组及病程 6 个月~2 年组有效率均优于病程>2 年组,差异有统计学意义,与既往报道^[5]不一致。有研究^[14]表明,KD 治疗对于癫痫病程短的患儿疗效更优。既往报道比较时限偏长为 5 年^[5],而本研究中癫痫病程比较时限较短为 2 年,因此早期使用 KD 治疗难治性癫痫患儿可能有助于提高其有效率。但本研究样本量偏小,未来还需扩大样本量进一步探讨。本研究结果显示,疗程>6 个月组有效率优于疗程<3 个月组及 3~6 个月组,KD 疗程>6 个月组无发作率优于疗程<3 个月组及 3~6 个月组,与既往报道^[8,15]相似。原因可能为本研究患儿大部分来自于中国西北部地区,饮食习惯以高碳水化合物、适量蛋白质和低脂饮食为主,因此在 KD 治疗起始阶段耐受性较差,适应时间较长。KD 治疗饮食限制严格,部分患儿及其监护人依从性差,往往在该饮食实施过程中未达到营养专家设定的脂类与非脂类的比值,从而导致体内血酮不能尽早达到有效的、稳定的水平。因此提高患儿监护人对 KD 治疗认识,帮助其建立信心,提高患儿及其监护人在 KD 治疗过程中的依从性,从而提高 KD 治疗保留率,有助于改善 KD 治疗儿童难治性癫痫的疗效。本研究结果显示,主要终止原因为无效及家属或患儿依从性较差。在 KD 添加治疗不足 1 年终止的患儿共 30 例,其中 23.3%(7/30)因无效终止 KD 更换其他治疗方案,36.7%(11/30)因家属或患儿依从性差而终止 KD 添加治疗,13.3%(4/30)因患儿监护人经济原因无法继续坚持 KD 添加治疗,10.0%(3/30)因并发严重感染终止 KD 治疗,仅 13.3%(4/30)因不良反应终止 KD 治疗。本研究因依从性差而终止的患儿较既往文献^[12,16]报道偏高,分析原因可能是相比于西方国家高脂肪比例的饮食习惯,本研究患儿以高碳水化合物为主的饮食习惯对 KD

治疗适应性、依从性较差;其次部分患儿监护人对 KD 疗效期望值较高,疗效达不到其预期的时候,便过早自行停止 KD 治疗。其余 KD 治疗终止原因与既往文献报道相符^[5,9,15]。本研究中患儿不良反应多较轻微,28 例出现不良反应的患儿中,64.3% (18/28) 以胃肠功能紊乱为主,包括腹泻、呕吐、便秘、拒食,大部分患儿可通过调整脂肪类食物比例及口服药物等措施缓解,仅 3 例因严重拒食、2 例因泌尿系统结石而终止 KD 治疗,本研究结果与既往报道相似^[5,8-9,15,17]。

本研究局限性在于单中心、回顾性研究、样本量偏小,多数患儿随访时间偏短,可能对研究结果的准确性产生影响。此外,由于本研究样本量较小,不能对 KD 治疗不同癫痫综合征进行分类并比较其疗效。未来尚需多中心、前瞻性、更大样本量进一步研究。

综上所述,KD 添加治疗儿童难治性癫痫是一项较为安全、有效、可耐受的治疗方案,提高患儿监护人对 KD 治疗的认识,在癫痫病程<2 年内使用,提高患儿依从性,使 KD 治疗保留时间>6 个月,可能有助于提高 KD 治疗有效性。

参考文献:

- [1] FREEMAN J M, VINING E P, PILLAS D J, et al. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children [J]. *Pediatrics*, 1998, 102(6): 1358-1363.
- [2] KOSOFF E H, ZUPC-KANIA B A, AMARK P E, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group [J]. *Epilepsia*, 2009, 50(2): 304-317.
- [3] SONDHI V, AGARWALA A, PANDEY R M, et al. Efficacy of ketogenic diet, modified Atkins diet, and low glycemic index therapy diet among children with drug-resistant epilepsy: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Pediatr*, 2020, 174(10): 944-951.
- [4] 吴革菲, 胡家胜, 吴舒华, 等. 生酮饮食治疗婴儿痉挛症的疗效和保留率[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(10): 780-783.
- [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.
- [6] KOSOFF E H, ZUPC-KANIA B A, 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*, 2018, 3(2): 175-192.
- [7] RUIZ-HERRERO J E, CAÑEDO-VILLARROYA E, PÉREZ-SEBASTIÁN I, et al. Efficacy and safety of ketogenic dietary therapies in infancy. A single-center experience in 42 infants less than two years of age [J]. *Seizure*, 2021, 92(8): 106-111.
- [8] BABY N, VINAYAN K P, PAVITHRAN N, et al. A pragmatic study on efficacy, tolerability and long-term acceptance of ketogenic diet therapy in 74 South Indian children with pharmacoresistant epilepsy [J]. *Seizure*, 2018, 58(3): 41-46.
- [9] GUZEL O, UYSAL U, ARSLAN N. Efficacy and tolerability of olive oil-based ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy: a single center experience from Turkey [J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2019, 23, 143-151. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.11.007.
- [10] HERRERO J R, VILLARROY E C, PEÑAS J J G, et al. Safety and effectiveness of the prolonged treatment of children with a ketogenic diet [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 306.
- [11] 林素芳, 秦炯, 周水珍, 等. 长期生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的前瞻性多中心研究[C]. 第十五届全国儿科神经学术会议, 江苏苏州, 2013.
- [12] 杜爱玲, 李梦婕, 卫博, 等. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的疗效及依从性分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(9): 707-711.
- [13] SEYED H T, PARVIN M, PARVIN M, et al. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy in children [J]. *Archives of Iranian medicine*, 2010, 13(6): 492-497.
- [14] HENDERSON C B, FILLOUX F M, ALDER S C, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: Meta-analysis [J]. *Journal of child neurology*, 2006, 21(3): 193-198.
- [15] CHUL K H, JOO K Y, WOOK K D, et al. Efficacy and safety of the ketogenic diet for intractable childhood epilepsy: Korean multicentric experience [J]. *Epilepsia*, 2005, 46(2): 272-279.
- [16] SPOORTHY J, ERIC T P, LILY W K, et al. The ketogenic and modified Atkin's diet therapy for children with refractory epilepsy of genetic etiology [J]. *Pediatric neurology*, 2019, 94(12): 32-37.
- [17] 宁泽淑, 杨理明, 廖红梅, 等. 生酮饮食治疗儿童难治性癫痫的临床疗效与随访研究[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(11): 1676-1679.

(编辑:邓境)

(收稿日期:2021-10-29 修回日期:2022-01-05)

· 编者 · 作者 · 读者 ·

本刊特别欢迎各类基金课题论文

为了鼓励作者将基金课题(包括国家自然科学基金、国家各部委及各省、市、自治区级的各种基金)产生的论文投到《儿科药理学杂志》发表,以进一步提高本刊的学术水平,由上述基金课题产生的论文将在本刊优先发表,同时

对该基金课题产生的研究性论文给予优厚稿酬。基金项目稿件需附基金课题文件复印件并在文中注明基金名称及编号,否则无效。热忱欢迎广大作者投稿。投稿网址: <http://www.ekyzz.com.cn>。