

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

李小亚, 付辉, 张琰, 张静, 王维

【摘要】 目的 分析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。方法 选取2013年8月—2016年5月唐山市妇幼保健院收治的Lennox-Gastaut综合征患儿78例,根据治疗方法分为对照组38例和观察组40例。对照组患儿予以常规药物治疗,观察组患儿在对照组基础上予以长期生酮饮食疗法;两组患儿均连续治疗3个月。比较两组患儿临床疗效,治疗前后癫痫发作频率、癫痫发作持续时间及韦氏儿童智力量表中国修订本(WISC-CR)评分,并观察两组患儿治疗期间不良反应发生情况。结果 观察组患儿临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患儿癫痫发作频率及癫痫发作持续时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组患儿癫痫发作频率低于对照组,癫痫发作持续时间短于对照组($P < 0.05$)。治疗前两组患儿WISC-CR评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后观察组患儿WISC-CR评分高于对照组($P < 0.05$)。观察组患儿治疗期间不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论 长期生酮饮食疗法治疗儿童Lennox-Gastaut综合征的临床疗效确切,可有效降低癫痫发作频率,缩短癫痫发作持续时间,促进患儿智力发育,且安全性较高。

【关键词】 癫痫; Lennox-Gastaut综合征; 儿童; 生酮膳食; 智力; 治疗结果

【中图分类号】 R 742.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.02.012

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]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (2): 46-49. [www.syxnf.net]

LI X Y, 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]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (2): 46-49.

Clinical Effect of Long-term Ketogenic Diet Therapy in Treating Children with Lennox-Gastaut Syndrome and the Impact on Intelligence Development LI Xiao-ya, FU Hui, ZHANG Yan, ZHANG Jing, WANG Wei

Department of Pediatric Neurology, Tangshan Maternal and Child Health Care Center, Tangshan 063000, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical effect of long-term ketogenic diet therapy in treating children with Lennox-Gastaut syndrome and the impact on intelligence development. **Methods** A total of 78 children with Lennox-Gastaut syndrome were selected in Tangshan Maternal and Child Health Care Center from August 2013 to May 2016, and they were divided into control group ($n=38$) and observation group ($n=40$) according to therapeutic methods. Children of control group received conventional medical treatment, while children of observation group received extra long-term ketogenic diet therapy based on conventional medical treatment; both groups continuously treated for 3 months. Clinical effect, seizure frequency, duration of seizure and WISC-RC score before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions during the treatment was observed. **Results** Clinical effect of observation group was statistically significantly better than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of seizure frequency or duration of seizure was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$); after treatment, seizure frequency of observation group was statistically significantly lower than that of control group, meanwhile duration of seizure of observation group was statistically significantly shorter than that of control group ($P < 0.05$). No statistically significant differences of WISC-RC score was found between the two groups before treatment ($P > 0.05$), while WISC-RC score of observation group was statistically significantly higher than that of control group after treatment ($P < 0.05$). Incidence of adverse reactions of observation group was statistically significantly lower than that of control group during the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Long-term ketogenic diet therapy

has certain clinical effect in treating children with Lennox-Gastaut syndrome, can effectively reduce the seizure frequency, shorten the duration of seizure and promote the intelligence development, with relatively high safety.

【Key words】 Epilepsy; Lennox-Gastaut syndrome; Child; Ketogenic diet; Intelligence; Treatment outcome

Lennox-Gastaut综合征是一种儿童难治性癫痫综合征,以存在2种或2种以上癫痫发作形式、伴有典型脑电图改变及发育迟缓为特征,占儿童癫痫的2%~5%,会严重影响患儿智力发育,临床应及早采取积极有效的干预措施以减少和控制Lennox-Gastaut综合征患儿癫痫发作^[1-2]。目前,临床主要采用传统/新型抗癫痫药物、促肾上腺皮质激素(ACTH)、大剂量泼尼松龙冲击治疗、大剂量免疫球蛋白冲击治疗、手术等治疗Lennox-Gastaut综合征,但整体疗效不十分理想,不利于改善患儿预后^[3-4]。

生酮饮食是指含高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质和其他营养素的饮食配方,于20世纪开始用于治疗Lennox-Gastaut综合征^[5-6]。研究表明,生酮饮食疗法治疗Lennox-Gastaut综合征的临床疗效优于抗癫痫药物,且见效较快^[7-8]。唐山市妇幼保健院担负着唐山市妇幼保健与医疗工作,本研究回顾性分析了近年来唐山市妇幼保健院收治的Lennox-Gastaut综合征患儿的临床资料,旨在分析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,以期临床有效防治Lennox-Gastaut综合征提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:(1)符合Lennox-Gastaut综合征的诊断标准^[9];(2)年龄1~10岁;(3)具有多种发作类型的全面性癫痫(包括强直发作、不典型失神发作、肌阵挛发作、失张力发作等);(4)脑电图背景波慢或不规整(背景波正常但存在广泛性棘慢波或快波);(5)临床资料完整。排除标准:(1)发病前存在中、重度发育迟缓;(2)存在孤独症、严重脑创伤;(3)存在小头畸形(头围<正常头围2.5个标准差);(4)伴有卒中、颅内出血、缺血缺氧性脑病、脑炎、脑膜炎、代谢性疾病;(5)早产儿;(6)存在已知的遗传性疾病。

1.2 一般资料 选取2013年8月—2016年5月唐山市妇幼保健院收治的Lennox-Gastaut综合征患儿78例,根据治疗方法分为对照组38例和观察组40例。两组患儿性别、年龄、病程、癫痫类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,患儿家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 方法 对照组患儿予以常规药物治疗,包括口服奥卡西平片(北京诺华制药有限公司生产,国药准字

H20080092) $5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,口服丙戊酸钠(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,国药准字H19991395) $10 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。观察组患儿在对照组基础上予以长期生酮饮食疗法:(1)饮食中脂肪与非脂肪食物比例为3:1~4:1;(2)热卡为相应年龄段儿童及理想体重质量推荐总热量的75%~80%;(3)液体摄入量<生理需要量;(4)补充不含乳糖、蔗糖等的钙剂、维生素、枸橼酸钾等;(5)配餐:<3岁儿童使用生酮奶, ≥ 3 岁儿童根据“生酮饮食配餐软件”制定食谱,热卡介于 $251.2 \sim 334.9 \text{ kJ} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,蛋白质介于 $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。两组患儿均连续治疗3个月。

表1 两组患儿一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$,月)	癫痫类型 (症状性/隐源性)
对照组	38	20/18	3.8 ± 1.3	23.1 ± 3.3	17/21
观察组	40	21/19	3.9 ± 1.3	23.2 ± 4.2	18/22
$\chi^2(t)$ 值		0.294	0.078 ^a	0.113 ^a	0.322
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:^a为t值

1.4 观察指标 比较两组患儿临床疗效,治疗前后癫痫发作频率、癫痫发作持续时间及韦氏儿童智力量表中国修订本(WISC-CR)评分,并观察两组患儿治疗期间不良反应发生情况,包括呕吐、腹痛、腹泻、低血糖、感染等。WISC-CR评分的评定由专人负责,评分越高表明智力越高。

1.5 临床疗效判定标准 控制:治疗后癫痫完全不发作;显效:治疗后癫痫发作频率减少 $\geq 75\%$;有效:治疗后癫痫发作频率减少50%~74%;无效:治疗后癫痫发作频率减少 $\leq 49\%$ 。

1.6 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本t检验;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患儿临床疗效优于对照组,差异有统计学意义($u=4.224, P<0.05$,见表2)。

2.2 癫痫发作频率及癫痫发作持续时间 治疗前两组患儿癫痫发作频率及癫痫发作持续时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患儿癫痫发作频率低于对照组,癫痫发作持续时间短于对照组,差异有

统计学意义 ($P < 0.05$, 见表3)。

表2 两组患儿临床疗效比较(例)

Table 2 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	控制	显效	有效	无效
对照组	38	8	10	13	7
观察组	40	20	10	9	1

表3 两组患儿治疗前后癫痫发作频率及癫痫发作持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of seizure frequency and duration of seizure between the two groups before and after treatment

组别	例数	癫痫发作频率(次/d)		癫痫发作持续时间(min/次)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	38	8.2 ± 2.1	2.6 ± 1.6	4.7 ± 2.7	2.1 ± 1.2
观察组	40	8.6 ± 2.2	1.2 ± 1.2	4.7 ± 2.2	1.3 ± 1.1
<i>t</i> 值		0.185	2.399	0.198	3.382
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 WISC-CR评分 治疗前两组患儿WISC-CR评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后观察组患儿WISC-CR评分高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表4)。

表4 两组患儿治疗前后WISC-CR评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

Table 4 Comparison of WISC - RC score between the two groups before and after treatment

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	38	34.2 ± 4.6	56.9 ± 5.3
观察组	40	36.0 ± 5.1	78.1 ± 5.0
<i>t</i> 值		0.394	5.298
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05

2.4 不良反应 治疗期间对照组患儿出现呕吐2例, 腹痛3例, 腹泻2例, 低血糖2例, 感染1例, 不良反应发生率为26.3%; 观察组患儿出现呕吐1例, 腹痛1例, 腹泻1例, 不良反应发生率为7.5%; 观察组患儿治疗期间不良反应发生率低于对照组, 差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.291, P < 0.05$)。

3 讨论

Lennox-Gastaut综合征是一种严重的癫痫发作类型, 可归属为病性脑病, 其以多种癫痫发作类型为特征, 3~5岁儿童高发, 脑电图可见清醒期广泛性棘慢波、睡眠期阵发性快波活动, 患儿多存在认知障碍及行为异常^[10-11], 且抗癫痫药物治疗Lennox-Gastaut综合征的临床疗效不理想, 患儿易出现惊厥持续状态。Lennox-Gastaut综合征的主要病因是脑损伤, 但仍有约

25%的Lennox-Gastaut综合征患儿病因不明, 研究认为其可能与遗传因素有关^[12]。

奥卡西平和丙戊酸钠是既往临床治疗Lennox-Gastaut综合征的一线药物, 其治疗症状性Lennox-Gastaut综合征的疗效较好, 但长期应用会影响患儿智力发育, 且不良反应较多、易产生药物依赖性^[13-14]。长期生酮饮食疗法通过诱导饥饿反应, 使机体在饮食中没有足够碳水化合物提供能量的状态下把脂肪作为主要的能量来源, 可有效改变神经元正常代谢并引起神经元回路及细胞特性发生改变, 进而改变神经元兴奋性及可塑性, 最终达到提高神经元功能的目的^[15-16], 但目前生酮饮食疗法对Lennox-Gastaut综合征患儿认知、心理及社会行为等的影响尚不明确^[17-18]。

本研究结果显示, 治疗后观察组患儿临床疗效优于对照组, 癫痫发作频率低于对照组, 癫痫发作持续时间短于对照组, 提示长期生酮饮食疗法治疗儿童Lennox-Gastaut综合征的临床疗效确切, 可有效降低癫痫发作频率, 缩短癫痫发作持续时间。本研究结果还显示, 治疗后观察组患儿WISC-CR评分高于对照组, 提示长期生酮饮食疗法可有效促进Lennox-Gastaut综合征患儿智力发育, 分析原因可能与长期生酮饮食疗法通过减少对碳水化合物的利用、抑制谷氨酸突触传递、调节神经元生存与凋亡通路等而发挥抗癫痫及神经保护作用有关^[19-22]。经典生酮饮食配方中脂肪与非脂肪食物比例为4:1, 耐受性较差的Lennox-Gastaut综合征患儿可选用脂肪比例较低的生酮饮食配方^[23]。本研究将长期生酮饮食疗法中的脂肪与非脂肪食物比例定为3:1~4:1, 结果显示, 观察组患儿治疗期间不良反应发生率低于对照组, 提示长期生酮饮食疗法治疗儿童Lennox-Gastaut综合征的不良反较少, 安全性较高。值得注意的是, 在Lennox-Gastaut综合征患儿住院期间还应对患儿家长进行培训, 指导家长掌握配餐方法, 告知其长期生酮饮食疗法的注意事项, 条件允许者可定期复查微量元素, 切忌自行停止治疗或调整生酮饮食配方中脂肪与非脂肪食物的比例^[24]。

综上所述, 长期生酮饮食疗法治疗儿童Lennox-Gastaut综合征的临床疗效确切, 可有效降低癫痫发作频率, 缩短癫痫发作持续时间, 促进患儿智力发育, 且安全性较高, 值得临床推广应用。但由于相关文献报道较少、临床条件有限且本研究样本量较小, 长期生酮饮食疗法对儿童Lennox-Gastaut综合征的作用机制尚不能阐明, 需在今后的研究中进一步深入分析。

作者贡献: 李小亚进行试验设计与实施、资料收集整理、撰写论文、成文并对文章负责; 付辉、张琰、王维进行试验实施、评估、资料收集; 张静进行质量控制

及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 曲歌, 孙凯, 王江涛. 13 例 Lennox-Gastaut 综合征的临床特征分析 [J]. 中国实验诊断学, 2015, 19 (7): 1205 - 1206.
- [2] 刘翔宇, 孙康健, 谭启富. Lennox-Gastaut 综合征外科治疗进展 [J]. 临床神经外科杂志, 2015, 12 (4): 311 - 314. DOI: 10.3969/j. issn. 1672 - 7770. 2015. 04. 021.
- [3] FREY S, GEFFROY G, DESQUIRET - DUMAS V, et al. The addition of ketone bodies alleviates mitochondrial dysfunction by restoring complex I assembly in a MELAS cellular model [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2017, 1863 (1): 284 - 291. DOI: 10.1016/j. bbadis. 2016. 10. 028.
- [4] 张绍辉, 梁树立, 胡晓红, 等. 胼胝体切开术与抗癫痫药物治疗学龄期儿童 Lennox-Gastaut 综合征的前瞻性研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2014, 30 (1): 16 - 20. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1001 - 2346. 2014. 01. 006.
- [5] LIN G W, LU P, ZENG T, et al. GAPDH - mediated posttranscriptional regulations of sodium channel *Scn1a* and *Scn3a* genes under seizure and ketogenic diet conditions [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 113 (Pt A): 480 - 489. DOI: 10.1016/j. neuropharm. 2016. 11. 002.
- [6] AHOLA S, AURANEN M, ISOHANNI P, et al. Modified Atkins diet induces subacute selective ragged - red - fiber lysis in mitochondrial myopathy patients [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8 (11): 1234 - 1247. DOI: 10.15252/emmm.201606592.
- [7] 王薇, 么安亮, 陈芳, 等. 生酮饮食对小儿难治性癫痫免疫功能的影响 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19 (3): 351 - 353. DOI: 10.11723/mtgyx1007 - 9564201603003.
- [8] LUKYANOVA E G, AYVAZYAN S O, OSIPOVA K V, et al. Experience of using ketogenic diet in a patient with glucose transporter I deficiency syndrome (a case report) [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2015, 115 (5 Pt 2): 53 - 60.
- [9] JACKSON C F, MAKIN S M, MARSON A G, et al. Non - pharmacological interventions for people with epilepsy and intellectual disabilities [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015 (9): CD005502. DOI: 10.1002/14651858. CD005502.
- [10] 国敏, 王寻, 王卫峰, 等. 腺苷参与生酮饮食提高大鼠中动脉阻塞模型小鼠脑缺血耐受作用 [J]. 中国临床神经科学, 2016, 24 (2): 121 - 127.
- [11] TIAN T, LI L L, ZHANG S Q, et al. Long - Term Effects of Ketogenic Diet on Subsequent Seizure - Induced Brain Injury During Early Adulthood: Relationship of Seizure Thresholds to Zinc Transporter - Related Gene Expressions [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 174 (2): 369 - 376.
- [12] 韩彤立, 徐曼婷, 陈春红, 等. 生酮饮食添加治疗儿童癫痫性痉挛临床和随访研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2016, 23 (6): 401 - 404, 408. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1673 - 4912. 2016. 06. 010.
- [13] HERBERT M R, BUCKLEY J A. Autism and dietary therapy: case report and review of the literature [J]. *J Child Neurol*, 2013, 28 (8): 975 - 982. DOI: 10.1177/0883073813488668.
- [14] KOY A, ASSMANN B, KLEPPER J, et al. Glucose transporter type 1 deficiency syndrome with carbohydrate - responsive symptoms but without epilepsy [J]. *Dev Med Child Neurol*, 2011, 53 (12): 1154 - 1156. DOI: 10.1111/j.1469 - 8749.2011.04082.x.
- [15] 黄博. 丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗不同类型儿童癫痫的临床对比 [J]. 国际医药卫生导报, 2016, 22 (12): 1748 - 1750. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1007 - 1245. 2016. 12. 028.
- [16] 梁海桃. 不同类型儿童癫痫采取丙戊酸钠联合拉莫三嗪治疗的临床对比 [J]. 北方药学, 2016, 13 (8): 91 - 92.
- [17] 张利亚, 汤继宏, 李岩, 等. 生酮饮食添加治疗儿童难治性癫痫的临床研究 [J]. 中国血液流变学杂志, 2016, 26 (1): 88 - 91. DOI: 10.3969/j. issn. 1009 - 881X. 2016. 01. 026.
- [18] 唐芯, 向上, 肖农. 氯巴占辅助治疗 Lennox-Gastaut 综合征的研究进展 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (12): 1110 - 1112. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1006 - 7876. 2015. 12. 020.
- [19] KELLEY S A, KOSSOFF E H. How effective is the ketogenic diet for electrical status epilepticus of sleep? [J]. *Epilepsy Res*, 2016, 127: 339 - 343. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2016.09.018.
- [20] FUJII T, ITO Y, TAKAHASHI S, et al. Outcome of ketogenic diets in GLUT1 deficiency syndrome in Japan: A nationwide survey [J]. *Brain Dev*, 2016, 38 (7): 628 - 637. DOI: 10.1016/j.braindev.2016.01.002.
- [21] 周渊峰, 龚晓妍, 周水珍, 等. 晚发型癫痫 (病) 性痉挛患儿临床特征及生酮饮食近期疗效分析 [J]. 中国循证儿科杂志, 2015, 10 (4): 287 - 291. DOI: 10.3969/j. issn. 1673 - 5501. 2015. 04. 010.
- [22] SCHOELER N E, CROSS J H, SANDER J W, et al. Can we predict a favourable response to Ketogenic Diet Therapies for drug - resistant epilepsy? [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106 (1/2): 1 - 16. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2013.06.002.
- [23] OVERWATER I E, BINDELS - DE HEUS K, RIETMAN A B, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs [J]. *Epilepsia*, 2015, 56 (8): 1239 - 1245. DOI: 10.1111/epi.13050.
- [24] GUMUS H, BAYRAM A K, KARDAS F, et al. The Effects of Ketogenic Diet on Seizures, Cognitive Functions, and Other Neurological Disorders in Classical Phenotype of Glucose Transporter I Deficiency Syndrome [J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46 (5): 313 - 320. DOI: 10.1055/s - 0035 - 1558435.

(收稿日期: 2016 - 11 - 02; 修回日期: 2017 - 02 - 15)

(本文编辑: 李洁晨)