

[18] Völlm BA, de Araujo IE, Cowen PJ, et al. Methamphetamine Activates Reward Circuitry in Drug. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(9): 1715-1722.

[19] Xu D, Vigneron D. Magnetic resonance spectroscopy imaging of the newborn brain-a technical review. *Semin Perinatol*, 2010, 34(1): 20-27.

[20] Offiah C, Hall E. Heroin-induced leukoencephalopathy: characterization using MRI, diffusion-weighted imaging, and MR spectroscopy. *Clin Radiol*, 2008, 63(2): 146-152.

[21] Sung YH, Cho SC, Hwang J, et al. Relationship between N-acetyl-aspartate in gray and white matter of abstinent methamphetamine abusers and their history of drug abuse: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Drug Alcohol Depend*, 2007, 88(1): 28-35.

[22] Salo R, Buonocore MH, Leamon M, et al. Extended findings of brain metabolite normalization in MA-dependent subjects across sustained abstinence: a proton MRS study. *Drug Alcohol Depend*, 2011, 113(2-3): 133-138.

[23] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system a technical review. *NMR Biomed*, 2002, 15(7-8): 435-455.

[24] Alicata D, Chang L, Cloak C, et al. Higher diffusion in striatum and lower fractional anisotropy in white matter of methamphetamine users. *Psychiatry Res*, 2009, 174(1): 1-8.

[25] Mehta S, Grabowski TJ, Trivedi Y, et al. Evaluation of voxel-based morphometry for focal lesion detection in individuals. *Neuroimage*, 2003, 20(3): 1438-1454.

[26] Matochik JA, London ED, Eldreth DA, et al. Frontal cortical tissue composition in abstinent cocaine abusers: a magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 2003, 19(3): 1095-1102.

[27] Daumann J, Koester P, Becker B, et al. Medial prefrontal gray matter volume reductions in users of amphetamine-type stimulants revealed by combined tract-based spatial statistics and voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 2011, 54(2): 794-801.

[28] Laun FB, Fritzsche KH, Kuder TA, et al. Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging. *Radiologe*. 2011, 51(3): 170-179.

[29] Bega DS, McDaniel LM, Jhaveri MD, et al. Diffusion weighted imaging in heroin-associated spongiform leukoencephalopathy. *Neurocrit Care*, 2009, 10(3): 352-354.

“改良的阿特金斯饮食”的疗效与其副作用

邓宇虹 综述 易咏红 审校

广州医学院神经科学研究所(广东省重点实验室,神经遗传与离子通道病省部共建教育部重点实验室),
广州医学院第二附属医院神经内科,广东省广州市 510260

摘要:改良的阿特金斯饮食(MAD)是近年才发展起来的,与生酮饮食类似的一种脂肪比例较低的饮食疗法。它与生酮饮食的疗效类似,但更易耐受,是一种更易实施的癫痫治疗新疗法,值得推广。本文综述了近年来有关MAD的临床研究,重点关注其疗效、不良反应和实施方案,为该疗法在国内的进一步实施提供参考。

关键词:生酮饮食;改良的阿特金斯饮食;癫痫

“阿特金斯饮食(Atkins diet)”原是一种采用高脂饮食的减肥方法,由美国 Robert Atkins 医生发明。20世纪90年代中期,一种与其相似的生酮饮食被作为一种治疗难治性癫痫的有效疗法被重新发现后,Robert Atkins 医生曾指出生酮饮食与他的

“阿特金斯饮食”有相似之处。生酮饮食是一种高脂低碳水化合物的饮食疗法,它对治疗难治性癫痫的肯定疗效已得到了公认。尽管疗效显著,但饮食限制的严格性和高脂饮食产生的不良反应是导致患者退出的主要原因。近20年来,随着生酮饮食

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(2011年;A2011259)

收稿日期:2011-07-22;修回日期:2011-09-29

作者简介:邓宇虹(1972-),女,硕士,副主任医师,主要从事癫痫临床研究,尤其专注于难治性癫痫的术前评估和生酮饮食治疗。

的广泛应用,在患者成功使用生酮饮食一段时间后,医生和患者都发现降低脂肪比例也可以很好的控制癫痫,于是医生开始探索给一些儿童使用脂肪比例更低的生酮饮食,鉴于它与阿特金斯饮食的相似性:同样能产生酮症,同样是高脂低碳水化合物的饮食,故称之为“改良的阿特金斯饮食(modified Atkins diet, MAD)”。2003年约翰·霍普金斯医院的Kossoff医生首次采用MAD治疗了6例癫痫患者,其中有一半的患者至少减少了50%的发作^[1]。此后共有四个国家的8篇文献对这种疗法进行了报道^[2-8, 12]。目前全世界有超过100例的儿童和成人癫痫患者使用了此类方法,由于它比生酮饮食更易耐受和实施,因此,被认为是一种很有发展前景的治疗癫痫的新疗法。

1 MAD 的实施

一般饮食中的脂肪/(蛋白质+碳水化合物)的比值约为0.3:1;生酮饮食为4:1, MAD则为1:1或2:1。MAD与传统的阿特金斯饮食的主要不同在于一

开始进食更少的碳水化合物,阿特金斯饮食一般开始为20 g/d,而改良的阿特金斯饮食的儿童常以10 g/d开始,1~3月后逐渐增加到15 g/d,然后视发作情况可增加至20~30 g/d。成人则可以从15 g/d开始,一月后逐渐增加到20~30 g/d。由于它不要求住院和禁食,也没有热量、蛋白和液体的限制,患者甚至可以食用饭店里的一些低碳水化合物食物,显然它比传统的生酮饮食更容易接受,这对于成人和青少年来说尤为重要。约翰·霍普金斯医院采用的具体操作方法见表1。

2 疗效

第一个前瞻性的MAD开放试验是由Kossoff医生进行的,该试验选择了20例每日发作的难治性癫痫儿童,结果显示6个月时有65%的患者能减少>50%的发作,35%的患者减少>90%的发作^[2]。另一个相似的试验是由Kang医生针对14例2~12岁儿童的难治性癫痫患者进行的,其中43%的患者能减少>50%的发作,36%减少>90%的发作^[4]。

表1 约翰·霍普金斯医院采用的改良的阿特金斯饮食操作方法^[9]

1. 获得低碳食物计算书籍和提供基于网络的低碳食谱
2. 在第一个月内将碳水化合物限制在10 g/d(成人15 g/d)
3. 鼓励进食高脂食物
4. 补充低碳水化合物的多种维生素,钙片
5. 记录每天的发作次数,每周2次验尿酮,每周1次验体重
6. 在第1个月内不改变药物治疗方案
7. 在第1个月的时候不鼓励低碳水化合物的成品制品,以后可以慢慢增加
8. 在1个月、3个月、6个月时电话随访
9. 1月后碳水化合物可每月增加5 g/d,最高可至30 g/d,此外可逐渐试用低碳水化合物的成品制品,减少药物(每次一种)
10. 在一开始、3个月和6个月时完成血液检查。

Kossoff医生还比较了10 g/d与20 g/d碳水化合物起始量的疗效,发现两者在3个月时疗效有显著差异(减少>50%的发作人数前者为50%,后者为10%),而且前者在1个月后碳水化合物量逐渐增加到20 g/d并不会加重发作^[3]。因此他认为在第一个月内严格限制碳水化合物很重要。Kossoff等^[7]还进行了一个以15 g/d开始、针对成人难治性癫痫的试验,结果显示成人的退出率较高,在3个月时有33%的患者退出,但有效者中则起效迅速,中位数为2周;在3个月时有47%的患者能减少>50%的发作,6月时为33%,但仅有1例为发作消失。他们同时认为,对于青少年和成人如果2月内无效,就可以停止该疗法。

Kossoff对目前文献报道的共100例患者进行了

Meta分析,结果显示,约45%的患者能减少50%~90%发作,28%的患者能减少>90%的发作^[9],疗效似乎与传统的生酮饮食类似^[11]。

3 适应症

该疗法的适应症和禁忌症与生酮饮食基本一致,主要为难治性癫痫。有激进的学者提出可否在新诊断的患者使用药物前开始MAD治疗,作为癫痫的一线治疗,当然这需要更多的研究。一般认为,由于MAD的限制性更小,它更适用于青少年和成人,然而对于儿童难治性癫痫患者而言,开始时首选生酮饮食还是MAD还有争论。

对于一些成功使用生酮饮食数月或多年的儿童患者可考虑逐渐转为MAD,如果发作增加则可以重新回到生酮饮食。需要注意MAD并不能完全

取代生酮饮食,对于一些严重的情况(如婴儿痉挛症和癫痫持续状态)和容易全流质喂养的婴儿来说,生酮饮食仍是首选,这好比对于严重的疾病我们需要使用更大的剂量一样。当然,如果没有不良反应,疗效未完全满意,我们也可尝试从MAD转换为生酮饮食,这与相应地提高药物剂量一样,但其疗效能提高多少尚不明确,关于两者之间的转化还需要更多的研究。

该疗法还可以像生酮饮食一样试用于其他神经系统疾病(如脑肿瘤、Alzheimer's病、孤独症等),其疗效有待于进一步研究。

4 机制

与生酮饮食一样,MAD治疗癫痫的机制还未明确。多数人认为酮体起了主要的作用。但目前为止酮体水平与发作控制的确切相关性还没有得到证实。Kang等^[4]发现,儿童的血酮波动少可以降低更多的发作。但是Kossoff^[3]却没有发现酮体与3月时的发作减少相关。

Kossoff^[2]还发现,稳定的身体体重指数(body mass index, BMI)(在6个月内的改变 <0.3)与发作减少相关,但与体重减轻不相关。这与我们以前的经验认为体重减轻和热量控制有助于抗癫痫的观点不符^[10]。然而也有研究发现在3个月和1个月时的BMI值下降与发作减少相关。因此关于热量限制和体重减轻的影响也还有待阐明。

5 不良反应

目前,MAD治疗刚开展数年,对其长期不良反应的研究不多。但考虑到脂肪比例相对较低和蛋白比例相对较高,其脂代谢紊乱、肾结石、生长障碍和胃肠道不适应少于生酮饮食。对成人和儿童的研究^[2,3,7]均发现总胆固醇的升高,而甘油三脂不升高;血尿素氮升高,但肌酐不高,可能是由于蛋白质的摄入增加所致。

6 结语

MAD与生酮饮食类似但脂肪比例较低,是一种更易坚持、疗效确切的治疗儿童和成人难治性癫痫

的新疗法,值得推广。由于它的开展才数年,在新诊断癫痫患者中的应用和在其他神经系统疾病中的应用有待研究。

参 考 文 献

- [1] Kossoff EH, Krauss GL, Mc Grogan JR, et al. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*, 2003, 61(12): 1789-1791.
- [2] Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, et al. A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 421-424.
- [3] Kossoff EH, Turner Z, Bluml RM, et al. A randomized, crossover comparison of daily carbohydrate limits using the modified Atkins diet. *Epilepsy Behav*, 2007, 10(3): 432-436.
- [4] Kang HC, Lee HS, You SJ, et al. Use of a modified Atkins diet in intractable childhood epilepsy. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 182-186.
- [5] Carrette E, Vonck K, De Herdt V, et al. A pilot trial with modified Atkins' diet in adult patients with refractory epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(8): 797-803.
- [6] Ito S, Oguni H, Ito Y, et al. Modified Atkins diet therapy for a case with glucose transporter type 1 deficiency syndrome. *Brain Dev*, 2008, 30(3): 226-228.
- [7] Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, et al. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*, 2008a, 49(2): 316-319.
- [8] Kossoff EH, Dorward JL, Molinero MR, et al. The modified Atkins diet: a potential treatment for developing countries. *Epilepsia*, 2008b, 49(9): 1646-1647.
- [9] Kossoff EH, Dorward JL. The Modified Atkins Diet. *Epilepsia*, 2008, 49(8): 37-41.
- [10] Greene AE, Todorova MT, McGowan R, et al. Caloric restriction inhibits seizure susceptibility in epileptic EL mice by reducing blood glucose. *Epilepsia*, 2001, 42(11): 1371-1378.
- [11] Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the Ketogenic Diet as a Treatment Option for Epilepsy: Meta-analysis. *J Child Neurol*, 2006, 21(3): 193-198.