

生酮饮食在代谢疾病治疗的应用及方案研究进展

李钰琦, 周永波, 单勇军, 黄世英, 周立新, 李健

Progress in the Application and Scheme of the Ketogenic Diet in the Treatment of Metabolic Diseases

LI Yuqi, ZHOU Yongbo, SHAN Yongjun, HUANG Shiying, ZHOU Lixin, and LI Jian

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022120148>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

生酮饮食对部分慢性疾病的作用机制研究进展

Research Progress of Ketogenic Diet on Some Chronic Diseases and Mechanisms

食品工业科技. 2019, 40(9): 308-314 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.09.053>

地中海饮食及其对慢性疾病改善作用的研究进展

Research Progress of Mediterranean Diet and Its Protective Effects on Chronic Diseases

食品工业科技. 2019, 40(18): 348-353,360 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.18.055>

全谷物调节代谢性疾病机制研究的新视角——肠道微生物

The gut microbiota-targeted whole cereal grain intake and its mechanism in ameliorating metabolic diseases

食品工业科技. 2017(02): 364-369 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2017.02.062>

阿克曼粘细菌研究进展

Research Progress of *Akkermansia muciniphila*

食品工业科技. 2018, 39(13): 311-314,324 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2018.13.057>

火龙果的功能及其作用机制研究进展

Research Progress on the Function of Pitaya and Its Mechanism

食品工业科技. 2019, 40(21): 352-360 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2019.21.057>

基于网络药理学分析咖啡酰奎宁酸类化合物治疗II型糖尿病的作用机制

Mechanism of Caffeoylquinic Acids in the Treatment of Type II Diabetes Based on Network Pharmacology

食品工业科技. 2021, 42(14): 16-24 <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2021010111>



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

李钰琦, 周永波, 单勇军, 等. 生酮饮食在代谢疾病治疗的应用及方案研究进展 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(22): 352–359. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022120148

LI Yuqi, ZHOU Yongbo, SHAN Yongjun, et al. Progress in the Application and Scheme of the Ketogenic Diet in the Treatment of Metabolic Diseases[J]. Science and Technology of Food Industry, 2023, 44(22): 352–359. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2022120148

· 专题综述 ·

生酮饮食在代谢疾病治疗的应用及 方案研究进展

李钰琦¹, 周永波^{1,2}, 单勇军³, 黄世英¹, 周立新⁴, 李 健^{1,2,*}

- (1.集美大学海洋食品与生物工程学院, 福建厦门 361021;
- 2.福建省海洋功能食品工程技术研究中心, 福建厦门 361021;
- 3.大洲新燕(厦门)生物科技有限公司, 福建厦门 361006;
- 4.厦门医学院附属第二医院, 福建厦门 361021)

摘要: 生酮饮食作为一种低碳水化合物、高脂肪辅以适当蛋白质的饮食模式, 最早应用于治疗难治性癫痫, 后被证实一些代谢性疾病及神经退行性疾病中有一定作用。目前生酮饮食的疗效已得到验证, 但在作用机制方面缺乏系统性阐述。因此本文对生酮饮食的发展、在代谢疾病治疗的应用情况(Ⅱ型糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝及痛风)、推荐饮食方案及不良反应进行了综述, 从改善应激反应和肠道微生物方面证实了生酮饮食可作为代谢性疾病的辅助治疗方案。推荐使用经典生酮饮食、中链甘油三酯饮食、改良 Atkins 饮食及低血糖生成指数治疗作为生酮饮食方案, 总结了生酮饮食在代谢、胃肠道及泌尿系统三方面的不良反应及禁忌症, 同时汇总了生酮饮食相关产品的发明专利, 为后续产品开发及作为治疗辅助方案做了铺垫与展望。

关键词: 生酮饮食, 代谢性疾病, 作用机制, 饮食方案

中图分类号: R459.3

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2023)22-0352-08

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2022120148



本文网刊:

Progress in the Application and Scheme of the Ketogenic Diet in the Treatment of Metabolic Diseases

LI Yuqi¹, ZHOU Yongbo^{1,2}, SHAN Yongjun³, HUANG Shiyong¹, ZHOU Lixin⁴, LI Jian^{1,2,*}

- (1.College of Ocean Food and Biological Engineering, Jimei University, Xiamen 361021, China;
- 2.Fujian Provincial Engineering Technology Research Center of Marine Functional Food, Xiamen 361021, China;
- 3.Dazhou Xinyan Biotechnology Co., Ltd., Xiamen 361006, China;
- 4.The Second Affiliated Hospital of Xiamen Medical College, Xiamen 361021, China)

Abstract: Ketogenic diets have been shown to play a role in some metabolic diseases and neurodegenerative diseases as a low-carbohydrate, high-fat diets supplemented with appropriate protein. Ketogenic diets have been proven effective, but the mechanisms of action are still unclear. Therefore, this paper summarizes the development of the ketogenic diet, its application in the treatment of metabolic diseases (type II diabetes, obesity, non-alcoholic fatty liver disease, and gout), recommended diet plans and adverse reactions, and confirms that the ketogenic diet can be used as an adjunct therapy for metabolic diseases in terms of improving stress response and the intestinal microbiome. The classic ketogenic diet, medium-chain triglyceride, modified Atkins diet, and low glycemic index treatment are recommended as ketogenic diet programs. The adve-

收稿日期: 2022-12-18

基金项目: 福建省高校产学研合作重点项目(2021NS003); 厦门市科技项目(2022CXY0309); 福建省教育教学研究重大项目(FBJG20220205); 全国农业教指委面上课题(2021-NYYB-20)。

作者简介: 李钰琦(1999-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 功能性食品, E-mail: 1310506287@qq.com。

* 通信作者: 李健(1980-), 男, 博士, 教授, 研究方向: 天然活性物质, E-mail: lijian2013@jmu.edu.cn。

re reactions of the ketogenic diet in metabolism, gastrointestinal tract, urinary system, and contraindications are summarized. This paper also summarizes the invention patents of ketogenic diet-related products, which paved the way and prospected for the subsequent product development and as an auxiliary treatment program.

Key words: ketogenic diet; metabolic diseases; mechanism of action; diet plan

生酮饮食(ketogenic-diet, KD)是一种高比例脂肪、低比例碳水化合物、适量蛋白质及其他营养素搭配的配方饮食,热量主要来源于脂肪,碳水化合物仅提供极少部分热量^[1]。KD 通过减少碳水化合物的摄入来模拟人体饥饿状态,使人体的能量需求从分解碳水化合物转化为分解脂肪、脂肪酸氧化以及酮体的产生^[2]。KD 有百年的临床历史,已成为药物难治性癫痫的常用治疗方法。同时,对阿尔兹海默症^[3]、脑肿瘤^[4]、帕金森症^[5]等神经系统疾病也有一定疗效。

KD 疗法的前身是禁食,据文献记载使用禁食来治疗疾病已有 2000 多年的历史。1921 年,美国医学协会大会上首次报道通过禁食治疗 26 例癫痫患者的事例,同年 Wilder 提出 KD 的概念。KD 在 20 世纪 20~30 年代被广泛应用于治疗癫痫,临床数据显示 51% 的患者在进行 KD 疗法后无抽搐发作,31% 的患者得到明显改善^[6]。然而,随着 1938 年抗癫痫药物苯妥因钠的首次问世,用于治疗癫痫的 KD 疗法受到了冲击。由于治疗癫痫药物的副作用较大,2004 年我国开始引入 KD 治疗癫痫,经过摸索和改进,对难治性癫痫的有效率达到 65% 以上^[7]。目前,国内外有关 KD 的研究报道越来越多。一些国内大型 KD 治疗中心已达到了提供专业 KD 治疗的水准,但 KD 在疾病治疗方面的机理尚不明确,在全国范围内推广和应用还需更加科学地研究和规范^[8]。本文分析了国内外论文与专利等资料,对 KD 的发展、在代谢性疾病及神经退行性疾病治疗的应用情况、饮食方案、不良反应及禁忌症进行了总结性综述,为 KD 的作用机制研究、未来推广和合理应用做

了铺垫与展望。目前已知的一些 KD 在疾病方面的作用机制如表 1 所示。

1 KD 在疾病治疗中的应用

由于现代人饮食中的净碳水化合物和/或蛋白质摄入过多,容易导致胰岛素和瘦素耐受症,引起生化级联反应,引发炎症^[10]和细胞损伤^[11]。KD 通过采用高质量脂肪、低碳水化合物、低到中等蛋白质的饮食模式,使身体进入营养酮症,让身体以消耗脂肪而非葡萄糖作为主要能量来源,进而解决一系列健康问题及疾病。

1.1 调节代谢性疾病

KD 主要通过脂肪酸代谢产能,因此可以降低血脂及血糖浓度,从而降低血清胰岛素水平^[12]。动物和临床研究表明,KD 可以降低总胆固醇及血液中的甘油三酯水平^[13-14],增加高密度脂蛋白(HDL)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平^[15]。由于低水平的低密度脂蛋白具有更高的致动脉粥样硬化活性,故 KD 可以降低患心血管疾病的风险。此外,KD 还可以通过降低血液中胰岛素/胰高血糖素比率^[16],从而有效控制血糖,达到治疗糖尿病的目的。

1.1.1 II 型糖尿病 糖尿病已经逐渐成为继心脏病、肿瘤之后严重威胁人类健康的第三大疾病。糖尿病患者中超过 90% 属于 II 型糖尿病(非胰岛素依赖型糖尿病),采用饮食调节可以有效控制血糖。KD 通过减少葡萄糖的摄取量降低血清胰岛素水平,从而提高胰岛素敏感性^[17]。糖原合成激酶是抑制糖原合成酶活性的关键酶,当采用 KD 时,糖原合成激酶

表 1 KD 在疾病方面已验证的作用机制^[9]
Table 1 Proven mechanism of ketogenic diet in disease^[9]

疾病	机制
内分泌和代谢紊乱	II 型糖尿病
	葡萄糖摄取↓;改善全身胰岛素敏感性
	肥胖
	饱腹感↑;耗能↑;脂肪↓;抗氧化基因表达↓
	非酒精性脂肪肝
神经退行性疾病	多囊卵巢综合征
	胰岛素敏感性↑;血糖↓
	阿尔兹海默症
	炎症↓;氧化应激↓;改善线粒体数量和功能
	帕金森症
	肌萎缩侧索硬化症
	线粒体重量和ATP合成↑;抗氧化↑;线粒体↑;氧化应激↓;血糖↓
癌症	改善有益代谢物水平;神经保护和抗惊厥;保护线粒体免受ROS伤害
	GABA神经传递↑,改变肠道微生物组特征
	GABA合成和传递↑;神经兴奋性↓;HDAC↓;ROS和自由基↓
	葡萄糖水平↓;肿瘤生长↓;炎症↓;肿瘤转移作用↓
心脏疾病	酮向心脏输送↑;β-HB水平↑;激活SIRT7转录;影响肠道微生物
	调节肠道微生物群
其他疾病	炎症性肠炎
	肠道炎症↓;改善细胞氧化还原状态;恢复线粒体功能
	过敏性鼻炎
	脂代谢可能不利于病毒复制和感染;抑制细胞因子风暴
	新冠肺炎

(GSK)、葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)及磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶(PEPCK)的表达水平显著提高,促进肝脏糖异生,同时 KD 还可以促进脂质氧化^[18]。KD 还可以降低糖化血红蛋白(HbA1c)及三酰甘油的浓度,且不产生显著的副作用^[19]。朱兵等^[20]报道 KD 可以有效降低血糖血脂,改善糖耐量及血糖控制能力,提高胰岛素敏感性。动物实验表明,KD 在改善高血糖的同时,O-GlcNAc 修饰蛋白的表达发生改变^[21],参与肝脏脂肪形成的关键酶—脂肪酸合成酶和乙酰辅酶 A 羧化酶 1 在 KD 喂养的小鼠中也显著减少^[22]。此外,有报道称 KD 可以降低糖尿病小鼠的肝脏葡萄糖转运体的基因表达^[23],葡萄糖转运体 2 的表达减少表明胰岛素水平下降^[24],胰岛素抵抗得到改善。糖尿病会引发糖尿病心肌病,糖尿病心肌病的发病机制主要包括炎症、心肌细胞凋亡、氧化应激、线粒体功能障碍和心脏代谢途径改变^[25]。KD 可以通过促进内源性酮体(包括丙酮、 β -羟丁酸(β -OHB)及乙酰乙酸酯)的产生降低患者体内炎症反应和血糖异常的生物标志物^[11,26]。此外,KD 还可以通过增加线粒体数量来增加心脏代谢速率,从而降低心肌缺血导致的心肌细胞死亡^[11]。同时还可以增强患者心肌中酮体的氧化和利用率,使氧化应激降低,对心肌细胞起到保护作用^[27],从而减缓糖尿病心肌病的产生与发展。目前已有多项研究证实 KD 对于 II 型糖尿病及糖尿病心肌病有一定的缓解及改善作用,但其治疗价值及可能出现的副作用仍需要更多的临床数据证实。

1.1.2 肥胖症 肥胖症往往是由于碳水化合物摄入过量造成的一种以体内脂肪过度蓄积和体重超常为特征的慢性代谢疾病。KD 通过减少化合物的摄入来模拟饥饿状态,将机体的供能模式从糖酵解改为分解脂肪产生酮体供能,消耗脂肪从而达到减脂的目的^[28]。酮体可以作为信号分子,增强组蛋白去乙酰化从而抑制诱导表观遗传调控,使线粒体密度增加,促进脂肪分解^[29]。KD 还影响内源性胆固醇的合成,碳水化合物摄取量的减少会伴随着适当的胆固醇摄入,从而抑制胆固醇的生物合成。KD 脂肪含量较高,饱腹感强,可以改变肠道衍生因子和食欲从而促进激素的改变,如胰高血糖素样肽-1、胆囊收缩素等^[30],同时酮体升高还有抑制食欲的作用^[31]。除了改善消化吸收,KD 还可以改变肠道微生物群,增加产生短链脂肪酸的罗氏菌属、真杆菌属和瘤胃球菌属丰度,抑制双歧杆菌的生长,同时肥胖和慢性低度炎症相关,KD 可以降低促炎辅助性 T 细胞(Th17 细胞)水平,从而达到治疗肥胖症的目的^[32]。

1.1.3 非酒精性脂肪肝 非酒精性脂肪肝(NAFLD)是指除酒精和其他明确的损肝因素外所致的肝细胞内脂肪过度沉积的临床病理综合征,营养过剩所致体重增长过快、体重过重和肥胖易引发非酒精性脂肪肝。KD 可以激活 GPR109A^[33],抑制 NLRP3,抑制促炎细胞因子的激活^[34],发挥抗炎作用,同时 β -羟丁

酸(β -HB)可以增加编码抗氧化性因子的基因的组蛋白乙酰化从而增强抗氧化作用^[35]。KD 还可以通过调节患者体内的氨基酸水平来改善肝的非酒精性变性^[36],减少新生脂肪的生成,从而达到预防 NAFLD 的作用。

1.1.4 高尿酸血症/痛风 高尿酸血症是由嘌呤代谢紊乱引起体内尿酸水平过高为主要特征的代谢性疾病,目前已成为我国仅次于糖尿病的第二大代谢疾病。其主要病因分为两种,一是由于嘌呤的生物合成代谢增加从而导致尿酸生成过多,二是尿酸转运蛋白表达异常从而导致尿酸排泄受阻。机体持续维持高尿酸水平时往往会引起痛风的发生。高尿酸血症是心血管疾病的潜在诱因,同时还与多种代谢疾病如慢性肾病、高血压、肥胖、动脉粥样硬化等疾病有关^[37]。夏瑜雯等^[38]经临床试验发现经 KD 干预后体重和血尿酸水平均显著下降,关节肿胀及肿痛指数显著降低,痛风发作次数较对照组显著减少,且不良反应显著减少。苗爱文等^[39]同样采用碳水化合物及蛋白质总量与脂肪总量比例为 1:4 的 KD 干预痛风患者,干预后观察组受试者的血尿酸水平、体重、痛风发作水平及关节肿痛指数都显著降低且无明显不良反应。实施 KD 可以控制患者每日摄入的能量及嘌呤量,在控制降低体重的同时有效缓解痛风症状。但 KD 对于高尿酸的治疗效果并不都是正面的。王帆等^[40]经研究发现,在采用 KD 干预治疗癫痫的同时,患者血尿酸和血酮均显著升高,可能原因是癫痫患者并没有同时患高尿酸血症,对于未患高尿酸血症的人群 KD 可能并不能降低血尿酸含量。王晨等^[41]追踪一名进行 KD 的运动爱好者后发现,长期 KD 导致被观察者血脂及血尿酸水平显著升高,其中总胆固醇(TCH)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 B(ApoB)及血尿酸(UA)水平明显高于正常范围,血尿素氮(BUN)及血肌酐(Cr)水平升高但仍处于正常值范围。该被观察者血尿酸升高的主要因素是由于在 KD 期间长期食用中高嘌呤的食物,食用三文鱼、牛排、羊排等食物作为脂肪和蛋白质来源,食物中嘌呤在体内分解后会导致血尿酸浓度升高,因此应避免选用高嘌呤食物作为 KD 食物来源。研究发现 KD 在高尿酸血症及痛风患者中有较好的治疗效果,但对于未患高尿酸血症及痛风的人群来讲,KD 对于血尿酸水平可能会有升高效果。KD 对于高尿酸血症及痛风的疗效及确切机制仍有待研究。KD 治疗代谢性疾病的机制总结如表 2 所示。

1.2 治疗神经退行性疾病

神经退行性疾病是由神经元和(或)其髓鞘丧失所致,主要包括阿尔兹海默症、癫痫、抑郁、焦虑、肌萎缩侧索硬化症等疾病。阿尔兹海默症的最早特征之一是局部脑能量底物代谢受损,葡萄糖的吸收和利用低^[46],但脑酮摄取并未受到损害,KD 方案下大脑能量代谢受损较小^[47]。在转基因阿尔兹海默小鼠模

表 2 KD 在调节代谢疾病方面的作用机制
Table 2 Mechanism of ketogenic diet in regulating metabolic diseases

系统	功效	作用机制
血糖稳态	糖异生	改善血糖控制能力 ^[20]
		耗能↑
	胰岛素系统	敏感性改变 ^[17,20]
		抵抗改善 ^[23-24] 水平↓ ^[24]
应激反应	抗炎	激活抗炎基因表达 ^[33]
		抑制炎症小体 ^[42]
	抗氧化	抑制促炎细胞因子的激活 ^[32,34]
		抗氧化因子表观遗传修饰↑ ^[35]
其他代谢指标	线粒体	呼吸链复合体效率↑; 自由基产生↓ ^[43-44]
		恢复线粒体氧化供能 ^[43-44]
	酮体	升高抑制食欲 ^[31]
	氨基酸	调节氨基酸水平 ^[36]
	脂肪	脂代谢效率↑ ^[28-29]
		脂肪氧化↑; 脂肪生成↓ ^[18]
	肠道微生物 改变肠道微生物特征	

型中, KD 在 40 d 后将脑中可溶性 A β 的沉积水平降低了 25%^[48]。同时大鼠海马细胞实验表明, KD 可以直接减少淀粉样斑块的积累, 逆转 A β 的毒性^[49], 具有神经保护作用。KD 可以抑制糖酵解, 使细胞不能产生足够的能量, ATP/ADP 降低, 从而激活三磷酸腺苷敏感的钾离子通道, 降低细胞兴奋性^[50]; 糖酵解受到抑制后机体血糖水平下降, 中枢神经系统能量供给由葡萄糖转为酮体, 类固醇途径的刺激增强了突触 GABA 的合成和传递, 同时降低了天冬氨酸的含量和神经元的兴奋性^[51]。Calderón 等^[52] 经大鼠实验验证表明, KD 可以提高大鼠海马区 GABA 和胍丁胺水平, 有利于抑制性神经递质的传递, 表明 KD 可能通过作用于神经递质、脑能量代谢、调节糖代谢和氧化应激等来改善阿尔兹海默症、癫痫、抑郁、焦虑等神经退行性疾病。KD 可以增加酮体(KB)的形成, 改善线粒体的数量和功能, 上调线粒体呼吸的解偶联蛋白从而减少活性氧(ROS)的产生, 同时提高谷胱甘肽水平来保护线粒体 DNA 免受 ROS 伤害^[43-44]。肌萎缩侧索硬化症小鼠模型表明, KD 可以增强运动神经元的存活率和改善运动功能, 从而使线粒体的重量和 ATP 的合成增加^[53], 肌萎缩侧索硬化症从而得到改善。KD 会影响肠道微生物群, 降低肠道菌群的多样性, 同时增加类杆菌等益生菌的相对丰度, 进而促进合成脑肠肽、炎性因子等物质从而抑制神经兴奋性^[45], 肠道-脑轴也会影响心理健康^[54]。小鼠实验表明, KD 对肠道微生物群有积极影响^[55], 肠道微生物区系的丰度改善还可以减少 ROS 和自由基的产生从而改善神经退行性疾病^[34,56]。已有大量研究表明 KD 为神经退行性疾病提供了一种有前途的治疗

方法, 但仍需要进一步的临床研究以确定 KD 对神经退行性疾病病理生理学特征的影响。

1.3 辅助治疗癌症

肿瘤细胞由于其异质性, 参与酮体代谢的酶系统表达缺失, 因此只能依赖葡萄糖而不能利用酮体供能^[57]。KD 实施过程中, 由于线粒体供能异常和酮消耗酶活性降低, 肿瘤细胞获得葡萄糖的途径有限, 同时肿瘤细胞无法代谢酮体, 需要借助线粒体氧化代谢, 氧化应激会导致癌细胞自身氧化损伤, 使得 KD 成为一种癌症预防方法^[58]。血糖下降和血酮升高还可以抑制糖反应元件结合蛋白的表达^[4], 影响肿瘤细胞的葡萄糖代谢和葡萄糖依赖的信号传导^[59], 从而抑制肿瘤细胞的增殖。KD 可以通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)炎症体来抑制炎症, 同时 β -HB 可以减轻炎症反应, 辅助胶质母细胞瘤的治疗干预^[42]。肿瘤抑制基因 *GPR109A* 是 β -HB 的受体^[60], 抑制 *GPR109A* 的表达除了可以抑制结肠腺癌外还可以抑制乳腺癌小鼠模型乳腺肿瘤形成^[61]。研究表明 KD 对肿瘤转移有抑制作用^[62-63], 酮体可以抑制恶性淋巴瘤母细胞的生长速度, 可以减少小鼠肺部黑色素瘤的沉积, 减少转移扩散, 从而起到治疗癌症的作用。

1.4 其他疾病

KD 通过影响肠道微生物群及肠道线粒体对多种疾病有治疗或预防作用。KD 的干预可以增加小鼠肠道中 *Akkermansiamuciniphila* 及 *Roseburia* 的丰度, 同时改变肠道代谢物^[16], 相关淋巴细胞及炎症细胞因子 IL-17 α 、IL-18 等减少, 肠上皮炎症细胞减少, 起到缓解结肠炎的作用。同时, 给予 KD 的小鼠的粪便移植到无菌小鼠身上可以保留其抗炎及肠道菌群改变的效果, 即 KD 通过调节肠道微生物群在缓解结肠炎方面有深远的作用。KD 通过调节肠道线粒体供能对过敏性肠道综合征大鼠模型起到有益作用^[64], 给予 KD 可以减少肠道炎症, 改善细胞氧化还原状态, 恢复模型中的线粒体功能。KD 有助于减少肥胖、II 型糖尿病和高血压, 同时可以抗炎和调节代谢, 因此 KD 可以作为新冠肺炎的辅助治疗方案^[65], 富含中链甘油三酯(MCT)的 KD 可以转换脂代谢, 可能不利于病毒复制和感染, 同时抑制细胞因子风暴^[66-67], 在理论上支持了 KD 可以预防和治疗新冠肺炎。

2 KD 类型、不良反应及禁忌症

2.1 KD 类型

2.1.1 经典生酮饮食(classic ketogenic diet, CKD)
CKD 是历史最悠久的一种 KD 类型, 也是最严格的 KD 类型^[68], 脂肪主要以长链甘油三酯为主。生酮比例(脂肪重量与碳水化合物和蛋白质总重量之比)以 4:1 最为典型, 即热量大部分都来自于脂肪, 少量来自碳水化合物和蛋白质^[69]。生酮比例为 3:1 或 2:1

的饮食可用于生长需要更多蛋白质的患者,如婴幼儿和青少年。CKD 对难治性癫痫疗效较好,需在专业营养师的指导下进行。

2.1.2 中链甘油三酯饮食(medium-chain triglyceride diet, MCTD) MCTD 中碳水化合物比 CKD 中自由,由于机体摄入大量的中链甘油三酯,碳水化合物的食用量可以略有增加。由于中链甘油三酯分子量较小,胰脂酶可以使其水解较为完全,易于吸收,使得食用中链甘油三酯有更高的生酮潜力。人摄取中链甘油三酯后,不会引起胰液分泌,在肝内不合成脂类,故不易形成脂肪肝。采取该饮食方案时应注意少食多餐,同时中链甘油三酯能迅速氧化成酮体,所以应该同时补充多糖,避免酮血症。MCTD 多用于 CKD 的补充剂,用于促进酮症,改善血脂^[70]。

2.1.3 改良 Atkins 饮食(modified Atkins diet, MAD) MAD 是一种较为宽松的 KD 类型。MAD 饮食不

限制蛋白质质量,只需限制碳水化合物的量,儿童患者每天的碳水化合物净摄入量控制在 10~15 g,青少年和成人的碳水化合物净摄入量控制在 20 g,生酮比一般在 1:1 或 2:1^[71]。MAD 主要用于青少年和成人,相比于 CKD, MAD 更易于实施,更能提高病人的依从性和可操作性。

2.1.4 低血糖生成指数治疗(low glycemic index treatment, LGIT) LGIT 的成分与 MAD 类似,更偏向于以低血糖食物为主的膳食结构,碳水化合物摄入量的要求更为宽松,生酮比为 0.6:1。LGIT 不仅可以有效控制血糖,而且在延缓饥饿、增强饱腹感、预防低血糖、防治心血管并发症、减重及预防糖尿病方面都有一定帮助。LGIT 的疗效相比于 CKD 较差,但耐受性较高,无尿酮且血酮浓度最低^[72],对于天使综合征疗效较好^[73]。目前一些 KD 方面的专利及其应用功效如表 3 所示。

表 3 KD 方面专利

Table 3 Patents on the ketogenic diet

相关专利名称	专利号	功效
一种生酮饮食在预防单纯疱疹病毒性脑炎中的应用 ^[74]	CN113367327B	预防单纯疱疹病毒性脑炎
生酮饮食营养粉及其制备方法 ^[75]	CN108741029B	减脂
具有高载药量的中链甘油三酯的药物组合物及其相关方法 ^[76]	CN110769814B	治疗与减少神经元代谢相关的病症例,如阿尔茨海默症
Ketogenic nutritional composition and preparation method thereof ^[77]	US10842178B2	减肥、减脂
生酮饮食配方粉 ^[78]	CN107343657B	减缓葡萄糖的吸收,维持餐后血糖稳定
Compositions and methods for producing elevated and sustained ketosis ^[79]	US10646462B2	短时间内显著改善与胰岛素抵抗、糖尿病、体重减轻
一种营养组合物及其用途 ^[80]	CN105211857B	调节肿瘤细胞生长代谢,抑制肿瘤细胞生长
生酮饮食及其制备方法 ^[81]	CN102283384B	治疗癫痫、糖尿病、肿瘤、行为异常、自闭症、脊髓损伤、肥胖病
Ketogenic diet ^[82]	ZA200902673B	治疗癫痫

2.2 KD 的不良反应

2.2.1 代谢方面不良反应 由于 KD 限制了碳水化合物的摄入,患者可能会出现虚弱、心慌心悸、出冷汗等低血糖现象,更容易产生饥饿感;由于机体脱水和矿物质丧失,尤其是血钠降低,患者容易头晕、虚弱和疲劳;糖类和盐的保水性较强,肝糖原消耗过多会导致患者大量排水,同时胰岛素水平降低也会使肾脏大量排出盐和水,易导致患者口渴尿多^[83]。

2.2.2 胃肠道及泌尿系统不良反应 KD 是一种低膳食纤维饮食,易导致便秘症状;食物中的中链甘油三酯也会引起呕吐、腹泻或腹痛等症状^[84]。同时 KD 会大量失水,导致尿液浓度升高,肾脏代谢负担增加,肾结石、代谢性酸中毒的风险增加^[85]。

2.3 禁忌症

由于 KD 是以脂肪取代葡萄糖作为能量来源,故患有脂肪转运和氧化障碍及肝肾功能障碍的人群都不适用 KD 疗法。其中包括:a.脂肪代谢禁忌:影响脂肪代谢的疾病,如肉毒碱缺乏症、肉毒碱棕榈酰基转移酶 I 或 II 缺乏症、 β -氧化缺乏症等;b.合并症禁忌:不能使用酮体作为代谢物或依赖葡萄糖代谢的人如患有胰腺炎、丙酮酸羧化酶缺乏症、活动性胆囊

疾病、卟啉病及严重肝脏疾病的患者不适用于 KD 疗法^[86-87];c.服药禁忌:KD 会使患者血酮升高,一些药物如乙酰唑胺、唑尼沙胺、滴定丙戊酸钠等会导致患者酸中毒或肾结石;d.特殊状况禁忌:生长发育期的儿童、重度营养不良者、孕期及哺乳期的女性等不建议采用 KD^[88]。

3 总结与展望

综上所述,高脂肪、低碳水化合物的 KD 对于代谢性疾病具有一定的治疗效果,具有广阔的发展前景。随着人们物质生活的逐渐丰裕,由于碳水化合物摄入过多而引发的代谢性疾病已成为危害人类健康的重要因素,KD 作为低碳水化合物的饮食方案成为改善多种疾病的热门方案。但其用于临床研究的作用机制及副作用尚不明确,还需要进一步的探究确保其规范化应用。KD 作为一种食疗方法,相对安全,但其改变了人体的供能模式,必然会有一定不良反应的产生,在进行前需要对患者的脂肪代谢功能及肝肾功能进行评估,同时密切观察及定期随访,最大限度地减少或预防不良反应的产生,因此如何进一步减少甚至消除不良反应也将是未来研究的重点之一。KD 作为一种食疗方案,需要食品领域及营养领域的

深入研究以提供科学专业的指导。随着KD的广泛应用,未来需要更多临床对照研究去进一步进行安全性评估以及阐明其作用机制。

参考文献

- [1] 刘诗贺, 南伟伟, 李晓莲, 等. 生酮饮食的临床应用与研究进展[J]. 生理科学进展, 2021, 52(6): 445-450. [LIU S H, NAN W W, LI X L, et al. Clinical application and research progress of ketogenic diet[J]. Progress in Physiological Sciences, 2021, 52(6): 445-450.]
- [2] 梁茂珊, 陈晓铭. 生酮饮食在几种常见内分泌代谢病中的临床应用进展[J]. 海南医学, 2021, 32(13): 1739-1742. [LIANG M S, CHEN X M. Clinical research progress of ketogenic diet and several common endocrine and metabolic diseases[J]. Hainan Medical Journal, 2021, 32(13): 1739-1742.]
- [3] SHRIVASTAVA A N, REDEKER V, PIERI L, et al. Clustering of Tau fibrils impairs the synaptic composition of α 3kma+/K+ 11 T Pase and AMPA receptors[J]. The EMBO Journal, 2019, 38(3): 99871.
- [4] LEI Y, ZHOU S, HU Q, et al. Carbohydrate response element binding protein (ChREBP) correlates with colon cancer progression and contributes to cell proliferation[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 4233.
- [5] PHILLIPS M, MURTAGH D, GILBERTSON L J, et al. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial[J]. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 2018, 33: 1306.
- [6] GOSS A M, GOWER B A, SOLEYMANI T, et al. Effects of an egg-based, carbohydrate-restricted diet on body composition, fat distribution, and metabolic health in older adults with obesity: Preliminary results from a randomized controlled trial[J]. The FASEB Journal, 2018, 31: 320.
- [7] 孙晓娟, 赵金华, 朱笑笑. 生酮饮食疗法对难治性癫痫患儿免疫炎症反应及肠道菌群的影响[J]. 实用医院临床杂志, 2023, 20(2): 116-119. [SUN X J, ZHAO J H, ZHU X X. The effect of ketogenic diet therapy on immune inflammatory response and intestinal flora in children with refractory epilepsy[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2023, 20(2): 116-119.]
- [8] 王慧, 马静萍. 生酮饮食治疗癫痫的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3923-3926. [WANG H, MA J P. Research progress of ketogenic diet in the treatment of epilepsy[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease, 2021, 19(22): 3923-3926.]
- [9] ZHU H, BI D, ZHANG Y, et al. Ketogenic diet for human diseases: The underlying mechanisms and potential for clinical implementations[J]. 信号转导与靶向治疗(英文), 2022(007-012).
- [10] YOUM YH, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. The ketone metabolite beta-hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. Nature Medicine, 2015, 21(3): 263.
- [11] ALZAID N S, DASHTI H M, MATHEW T C, et al. Low carbohydrate ketogenic diet enhances cardiac tolerance to global ischaemia[J]. Acta Cardiologica, 2017, 62(4): 381-389.
- [12] LUUKKONEN, PANU K, DUFOUR, et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in non-alcoholic fatty liver disease[J]. 2020, 117(13): 7347-7354.
- [13] TRAGNI E, VIGNA L, RUSCICA M, et al. Reduction of cardio-metabolic risk and body weight through a multiphasic very-low calorie ketogenic diet program in women with overweight/obesity: A study in a real-world setting[J]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 2021, 13(6): 1804.
- [14] ALARIM R A, ALASMRE F A, ALOTAIBI H A, et al. Effects of the ketogenic diet on glycemic control in diabetic patients: Meta-analysis of clinical trials[J]. Cureus, 2020, 12(10): 10796-10804.
- [15] VOLEK J S, SHARMAN M J, FORSYTHE C E. Modification of lipoproteins by very low-carbohydrate diets[J]. Journal of Nutrition, 2005, 135(6): 1339-1342.
- [16] KONG C, YAN X, LIU Y, et al. Ketogenic diet alleviates colitis by reduction of colonic group 3 innate lymphoid cells through altering gut microbiome[J]. 信号转导与靶向治疗(英文), 2021, 6(5): 12.
- [17] YUAN X, WANG J, YANG S, et al. Effect of the ketogenic diet on glycemic control, insulin resistance, and lipid metabolism in patients with T2DM: A systematic review and meta-analysis[J]. Nutrition & Diabetes, 2020, 10(38): 38.
- [18] YANG Z, MI J, WANG Y, et al. Effects of low-carbohydrate diet and ketogenic diet on glucose and lipid metabolism in type 2 diabetic mice[J]. Nutrition, 2021(Suppl 1): 111230.
- [19] 栾健, 宋一全, 姚民秀, 等. 让胰岛 β 细胞修生养息: 以高脂低碳生酮饮食干预为核心的"五位一体"2型糖尿病整合治疗新方案[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(11): 6. [LUAN J, SONG Y Q, YAO M, et al. A new treatment therapy for type 2 diabetes guided by "five in one" concept centered as ketogenic diet intervention with high-fat and low-carbon: A rest for islet β cells[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2019, 23(11): 6.]
- [20] 朱兵, 张晓雨, 范鸣等. 高脂低碳水化合物饲养加运动对2型糖尿病大鼠代谢指标的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 826-830. [ZHU B, ZHANG X Y, FAN M, et al. Effects of diet with high fat and low carbohydrate plus exercise on metabolic indexes of type 2 diabetic rats[J]. Chinese Journal of Diabetes, 2014, 6(11): 826-830.]
- [21] OKUDA T, FUKUI A, MORITA N. Altered expression of O-GlcNAc-modified proteins in a mouse model whose glycemic status is controlled by a low carbohydrate ketogenic diet[J]. Glycoconjugate Journal, 2013, 6(30): 781-789.
- [22] OKUDA T, MORITA N. A very low carbohydrate ketogenic diet prevents the progression of hepatic steatosis caused by hyperglycemia in a juvenile obese mouse model[J]. Nutrition & Diabetes, 2012, 2(11): e50.
- [23] ZHANG Q, XU L, JIE X, et al. Treatment of diabetic mice with a combination of ketogenic diet and aerobic exercise via modulations of PPARs gene programs[J]. PPAR Research, 2018, 2018: 1-13.
- [24] OLSON A L, PESSIN J E. Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family[J]. Annual Review of Nutrition, 1996, 16(1): 235.
- [25] 张耀元, AYAZ A S, 桂克军等. 生酮饮食改善糖尿病心肌病的机制研究进展[J]. 江苏大学学报(医学版), 2021, 31(3): 196-199. [ZHANG Y Y, AYAZ A S, GUI Q J, et al. Research progress on mechanism of ketogenic diet improving diabetic cardiomyopathy[J]. Journal of Jiangsu University (Medicine Edition), 2021, 31(3): 196-199.]
- [26] O'NEILL B J. Effect of low-carbohydrate diets on cardio-metabolic risk, insulin resistance, and metabolic syndrome[J]. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity, 2020, 27(5): 301-307.
- [27] UCHIHASHI M, HOSHINO A, OKAWA Y, et al. Cardiac-

- specific bdh1 overexpression ameliorates oxidative stress and cardiac remodeling in pressure overload-induced heart failure[J]. *Circulation: Heart Failure*, 2017, 10(12): 4417.
- [28] URBAIN P, BERTZ H. Monitoring for compliance with a ketogenic diet: What is the best time of day to test for urinary ketosis[J]. *Nutrition & Metabolism*, 2016, 13(1): 77.
- [29] 周鹏, 张梦潇, 韦晓等. 生酮饮食与代谢综合征: 进展与展望[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(7): 626–630. [ZHOU P, ZHANG M X, WEI X, et al. Ketogenic diet and metabolic syndrome: Progress and perspective[J]. *Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2020, 36(7): 626–630.]
- [30] WESTERTERPP M S, NIEUWENHUIZEN A, D T, et al. Dietary protein, weight loss, and weight maintenance[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2009, 29(1): 21–41.
- [31] NYMO, S, MARTINS, et al. Timeline of changes in appetite during weight loss with a ketogenic diet[J]. *International Journal of Obesity*, 2017, 41(8): 1224–1231.
- [32] 吴亚, 殷峻. 生酮饮食调控肠道菌群在疾病治疗中的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(4): 545–550. [WU Y, YIN J. Research progress of ketogenic diet regulating intestinal microbiome in the treatment of diseases[J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Medical Science)*, 2022, 42(4): 545–550.]
- [33] GRAFF E C, FANG H, WANDERS D, et al. Anti-inflammatory effects of the hydroxycarboxylic acid receptor 2[J]. *Metabolism*, 2016, 65(2): 102–113.
- [34] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. Ketone body β -hydroxybutyrate blocks the NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease[J]. *Nature Medicine*, 2015, 2(21): 263–269.
- [35] TADAHIRO, SHIMAZU, MATTHEW, et al. Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor[J]. *Science*, 2013, 339(6116): 211–4.
- [36] NICHOLAS, DOURIS, TAMAR, et al. Adaptive changes in amino acid metabolism permit normal longevity in mice consuming a low-carbohydrate ketogenic diet[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease*, 2015, 10(1852): 2056–2065.
- [37] SHARAF E D U AA, SALEM M M, ABDULAZIM D O. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review[J]. *J Adv Res*, 2017, 8(5): 537–548.
- [38] 夏瑜雯, 钟绍, 陶秋华. 生酮饮食与体质量控制痛风患者中的临床应用效果[J]. *贵州医药*, 2018, 42(9): 1141–1143. [XIA Y W, ZHONG S, TAO Q H. Clinical effects of ketogenic diet and body mass control in patients with gout[J]. *Guizhou Medical Journal*, 2018, 42(9): 1141–1143.]
- [39] 苗爱文. 痛风患者的饮食控制效果分析[J]. *医学食疗与健康*, 2021, 19(11): 10–11, 14. [MIAO A W. Effect analysis of diet control in patients with gout[J]. *Medical Diet and Health*, 2021, 19(11): 10–11, 14.]
- [40] 王帆, 王莉, 刘凯. 丙戊酸钠联合生酮饮食治疗癫痫的疗效及安全性评价[J]. *中国医学工程*, 2020, 28(3): 37–39. [WANG F, WANG L, LIU K. Efficacy and safety evaluation of sodium valproate combined with ketogenic diet in treatment for epilepsy[J]. *China Medical Engineering*, 2020, 28(3): 37–39.]
- [41] 王晨, 任雪, 侯彬, 等. 长期生酮饮食对运动爱好者身体成分及健康影响的个案研究[J]. *体育科研*, 2019, 40(6): 87–92. [WANG C, REN X, HOU B, et al. A case study of the effects of long-term ketogenic diet on body composition and health of exercise enthusiasts[J]. *Sport Science Research*, 2019, 40(6): 87–92.]
- [42] SHANG S, WANG L, ZHANG Y, et al. The beta-hydroxybutyrate suppresses the migration of glioma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2018, 38(8): 1479–1489.
- [43] MAALOUF M, SULLIVAN P G, DAVIS L, et al. Ketones inhibit mitochondrial production of reactive oxygen species production following glutamate excitotoxicity by increasing NADH oxidation[J]. *Neuroscience*, 2007, 145(1): 256–264.
- [44] KIM D Y, DAVIS L M, SULLIVAN P G, et al. Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons[J]. *Journal of Neurochemistry: Official Journal of the International Society for Neurochemistry*, 2007, 101(5): 1316–1326.
- [45] FAN, WANG Y Y, LIU H, et al. Crosstalk between the ketogenic diet and epilepsy: From the perspective of gut microbiota[J]. *Mediators of Inflammation*, 2019, 2019: 1–9.
- [46] HOLMES C. Systemic inflammation and Alzheimer's disease[J]. *Biochemical Society Transactions*, 2013, 39(1): 51–68.
- [47] STEPHEN C C, ALEXANDRE C-L, VALERIE S-P, et al. Can ketones compensate for deteriorating brain glucose uptake during aging? Implications for the risk and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2016, 1367(1): 12–20.
- [48] YUDKOFF M, DAIKHIN Y, NISSIM I, et al. Response of brain amino acid metabolism to ketosis[J]. *Neurochemistry International*, 2005, 47(1-2): 119–128.
- [49] BROOM G M, SHAW I C, RUCKLIDGE J J. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease[J]. *Nutrition*, 2018, 60: 118–121.
- [50] YANG H, SHAN W, ZHU F, et al. Ketone bodies in neurological diseases: Focus on neuroprotection and underlying mechanisms[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 585.
- [51] FORTE N, MEDRIHAN L, CAPPETTI B, et al. 2-Deoxy-D-glucose enhances tonic inhibition through the neurosteroid-mediated activation of extrasynaptic GABAA receptors[J]. *Epilepsia*, 2016, 57(12): 1987–2000.
- [52] CALDERÓN N, LUIS B, HERNÁNDEZ L, et al. A ketogenic diet modifies glutamate, gamma-aminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study[J]. *Neuroscience Letters*, 2017, 642: 158–162.
- [53] ZHAO Z, LANGE D J, VOUSTIANIOUK A, et al. A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Bmc Neuroscience*, 2006, 7(1): 1–10.
- [54] RNA B, BJNC D, SWA B, et al. Modified Mediterranean-ketogenic diet modulates gut microbiome and short-chain fatty acids in association with Alzheimer's disease markers in subjects with mild cognitive impairment[J]. *EBioMedicine*, 2019, 47: 529–542.
- [55] OLSON C A, VUONG H E, YANO J M, et al. The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet[J]. *Cell*, 2018, 173(7): 1728.
- [56] CHENG C W, BITON M, HABER A L, et al. Ketone body signaling mediates intestinal stem cell homeostasis and adaptation to diet[J]. *Cell*, 2019, 178(5): 1115–1131.
- [57] HAGIHARA K, KAJIMOTO K, OSAGA S, et al. Promising effect of a new ketogenic diet regimen in patients with advanced cancer[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1473.
- [58] 扶晓菲, 游春革. 生酮饮食对部分慢性疾病的作用机制研究进展[J]. *食品工业科技*, 2019, 40(9): 308–314. [FU X F, YOU C P. Research progress of ketogenic diet on some chronic diseases and mechanisms[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2019, 40(9): 308–314.]

- [59] SEYFRIED T N, SANDERSON T M, ABBADI M M, et al. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer[J]. *The British Journal of Cancer*, 2003, 89(7): 1375–1382.
- [60] RISTIC, BOJANA, BHUTIA, et al. Cell-surface G-protein-coupled receptors for tumor-associated metabolites: A direct link to mitochondrial dysfunction in cancer[J]. *Biochimica et Biophysica Acta. Reviews on Cancer*, 2017, 1868(1): 246–257.
- [61] ELANGO VAN S, PATHANIA R, RAMACHANDRAN S, et al. The niacin/butyrate receptor GPR109A suppresses mammary tumorigenesis by inhibiting cell survival[J]. *Cancer Research*, 2013, 74(4): 1166–1178.
- [62] POFF A M, WARD N, SEYFRIED T N, et al. Non-toxic metabolic management of metastatic cancer in VM mice: Novel combination of ketogenic diet, ketone supplementation, and hyperbaric oxygen therapy[J]. *PLoS One*, 2017, 10(6): e0127407.
- [63] POFF A M, ARI C, SEYFRIED T N, et al. The ketogenic diet and hyperbaric oxygen therapy prolong survival in mice with systemic metastatic cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65522.
- [64] CHIMIANTI G, ORLANDO A, LEZZA A M S, et al. The ketogenic diet reduces the harmful effects of stress on gut mitochondrial biogenesis in a rat model of irritable bowel syndrome[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(7): 3498.
- [65] PAOLI A, GORINI S, CAPRIO M. The dark side of the spoon- glucose, ketones and COVID-19: A possible role for ketogenic diet?[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18(1): 441.
- [66] PATRICK C B, WILLIAM A S, ALEXANDRA C M, et al. COVID-19: Proposing a ketone-based metabolic therapy as a treatment to blunt the cytokine storm[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 2020(2): 1–34.
- [67] SUKKAR, SAMIR G, BASSETTI, et al. Induction of ketosis as a potential therapeutic option to limit hyperglycemia and prevent cytokine storm in COVID-19[J]. *Nutrition*, 2020, 79–80: 899–907.
- [68] MACKENZIE C C, ERIC H K. Dietary treatment of intractable epilepsy[J]. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 2013, 19(3): 756–766.
- [69] KLEIN P, JANOUSEK J, BARBER A, et al. Ketogenic diet treatment in adults with refractory epilepsy[J]. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 2010, 19(4): 575–579.
- [70] SAMPAIO L P D B. Ketogenic diet for epilepsy treatment[J]. *Arquivos De Neuro-Psiquiatria*, 2016, 74(10): 842–848.
- [71] KOSSOFF E H, DORWARD J L. The modified atkins diet[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(s8): 37–41.
- [72] BARRY D, ELLUL S, WATTERS L, et al. The ketogenic diet in disease and development[J]. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2018, 68: 53–58.
- [73] SONDHI V, AGARWALA A, CHAKRABARTY B, et al. Dietary therapy in epilepsy treatment: A randomized non-inferiority trial comparing KD, MAD&LGIT for drug resistant epilepsy[J]. *Neurology*, 2018, 90(15S): S35.
- [74] 暨南大学. 一种生酮饮食在预防单纯疱疹病毒性脑炎中的应用: 中国, 113367327B[P]. 2022-07-08. [Jinan University. Application of a ketogenic diet in prevention of herpes simplex virus encephalitis: China, 113367327B[P]. 2022-07-08.]
- [75] 广州正广生物科技有限公司. 生酮饮食营养粉及其制备方法: 中国, 108741029B[P]. 2021-11-09. [Guangzhou ZHENG-GUANGSHENGWUKEJI Company Limited. Ketogenic diet nutrient powder and preparation method thereof: China, 108741029B[P]. 2021-11-09.]
- [76] A M 巴德诺奇, T 博伊温, D B 杜博塞, 等. 具有高载药量的中链甘油三酯的药物组合物及其相关方法: 美国, CN110769814B[P]. 2022-10-18. [A M BADNOCH, T BOYNE, D B DUBOSSE, et al. Pharmaceutical compositions having medium chain triglycerides with high drug loading and related methods thereof: USA, CN110769814B[P]. 2022-10-18.]
- [77] GUPTA, SAMIT, INDIA. Ketogenic nutritional composition and preparation method thereof: USA, US15879548[P]. 2020-11-24.
- [78] 深圳市捷利康生物科技有限公司. 生酮饮食配方粉: 中国, 107343657B[P]. 2021-02-26. [Shenzhen ZENEC Company Limited. Ketogenic diet formula powder: China, 107343657B[P]. 2021-02-26.]
- [79] University of South Florida. Compositions and methods for producing elevated and sustained ketosis: USA, US10646462B2[P]. 2020-05-12.
- [80] 广州金酮医疗科技有限公司. 一种营养组合物及其用途: 中国, 105211857B[P]. 2018-03-13. [Guangzhou KETO Medical Food Company. A nutritional composition and its use: China, 105211857B[P]. 2018-03-13.]
- [81] 深圳市捷利康生物科技有限公司. 生酮饮食及其制备方法: 中国, CN102283384B[P]. 2014-04-02. [Shenzhen ZENEC Company Limited. Ketogenic diet and its preparation method: China, CN102283384B[P]. 2014-04-02.]
- [82] NUTRICIA N V. Ketogenic diet: South Africa, ZA2009 02673B[P]. 2010-06-30.
- [83] CARABALLO R, VACCAREZZA M, CERSOSIMO R, et al. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: Multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients[J]. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, 2011, 20(8): 640–645.
- [84] KOSSOFF E H, ZUPEC K B A, AMARK P E. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the international ketogenic diet study group[J]. *Epilepsia: Journal of the International League against Epilepsy*, 2009, 50(2): 304–317.
- [85] DRESSLER A, CKLIN 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.
- [86] GRANDL G, STRAUB L, RUDIGIER C, et al. Short - term feeding of a ketogenic diet induces more severe hepatic insulin resistance than an obesogenic high-fat diet[J]. *The Journal of Physiology*, 2018, 596(19): 4597–4609.
- [87] 裴陈琳, 鲁丁强, 庞广昌. 生酮饮食(KD)在临床营养辅助治疗中的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2022, 43(16): 467–475. [PEI C L, LU D Q, PANG G C. Research progress of ketogenic diet (KD) in clinical nutritional adjuvant therapy[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2022, 43(16): 467–475.]
- [88] PAOLI A, MANCIN L, GIACONA M C, et al. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2020, 18(1): 104.