

儿童难治性癫痫采用生酮饮食治疗对血脂水平影响的研究分析

窦香君, 王治静, 杨 乐 (西安市儿童医院神经内科, 西安 710002)

摘要: 目的 评估经典生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 治疗儿童难治性癫痫过程中对血脂水平的影响。方法 回顾性收集 2016 年 1 月~2020 年 6 月在西安市儿童医院神经内科接受 KD 添加治疗的药物难治性癫痫患儿 54 例, 其中男性 39 例 (72.2%), 女性 15 例 (27.8%)。所有纳入病例均至少接受 KD 治疗三个月, 且不管终止 KD 治疗的时间点, 比较 KD 治疗前、KD 治疗 1, 3, 6, 12 个月末血清中总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL) 及三酰甘油 (TG) 水平变化, 进行相应统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。结果 54 例接受 KD 治疗的药物难治性癫痫患儿被纳入研究, 采用单因素重复测量方差分析及 Bonferroni 检验两两比较发现, 血清 TC, TG, LDL 平均水平在 KD 治疗 1, 3, 6 个月末均明显升高, 差异有统计学意义 ($F=14.655, 10.980, 20.292$, 均 $P < 0.001$), 在 KD 治疗三月后出现高脂血症的患儿比例最高, 此后该比例逐渐下降。根据接受 KD 治疗时长, 将患儿分为三组: 3~6 个月 (第 1 组, $n=23$), 6~12 月 (第 2 组, $n=22$) 和 > 12 月 (第 3 组, $n=9$), 采用单因素方差分析及 Games-Howell 检验两两比较发现, 在接受 KD 治疗 6 个月末, 第 1 组病例患儿的 LDL 平均水平低于第 2 组和第 3 组病例患儿, 差异有统计学意义 ($F=3.532, P=0.037$), 而第 2 组和第 3 组病例患儿的 LDL 平均水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, 不同分组的病例患儿 TC, TG 及 HDL 平均水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 经典高脂肪比例 KD 治疗可导致患儿 TC, TG 和 LDL 水平明显升高, 且在治疗三个月后出现血脂异常患儿比例最高, 但大部分在停止 KD 治疗或饮食干预后可逐渐恢复正常。

关键词: 儿童难治性癫痫; 生酮饮食; 血脂

中图分类号: R742.1; R446, 112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-188-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.036

Effect of Ketogenic Diet on Serum Lipid Levels in Children with Refractory Epilepsy

DOU Xiang-jun, WANG Zhi-jing, YANG Le

(Department of Pediatric Neurology, Xi'an Children's Hospital, Xi'an 710002, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of ketogenic diet (KD) on serum lipid levels in children with refractory epilepsy. **Methods** This retrospective study enrolled 54 patients, including 39 males (72.2%) and 15 females (27.8%), with drug resistant epilepsy treated with KD at Department of Neurology, Xi'an Children's Hospital, between January 2016 and June 2020. All included patients received KD treatment for at least 3 months, regardless of the time point of termination of KD treatment, at baseline and post-treatment 1, 3, 6, and 12 months, total cholesterol (TC), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) and triglyceride (TG) levels were measured and compared, $P < 0.05$ were considered to be statistically significant. **Results** 54 children with drug-resistant epilepsy receiving KD were included in the study, using Mean total TC, TG and LDL levels were significantly higher at 1st, 3rd and 6th months of the KD treatment compared to baseline levels ($F=14.655, 20.292, 10.980, P<0.001$), using univariate repeated measures analysis of variance and Bonferroni test, the differences were statistically significant. The ratio of the patients who developed dyslipidemia was highest at 3rd month of the KD treatment, and decreased after that. Patients were divided in three groups based on duration between KD initiation and discontinuation: 3~6 months (group 1, $n=23$), 6~12 months (group 2, $n=22$) and >12 months (group 3, $n=9$). One-way ANOVA was performed to analyse the lipid differences among the three above groups. To identify the source of significant differences among means, post hoc analysis was performed using the Games-Howell test. The mean LDL levels of patients in the group 1 were lower at 6th months post KD, compared to those were in the group 2 and group 3, the difference was statistically significant ($F=3.532, P=0.037$), but no significant difference of mean LDL levels was found between the groups 2 and 3. In addition, the

基金项目: 陕西省科技厅资助项目, 项目编号 2021JM-559。

作者简介: 窦香君 (1987-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 专业: 儿童神经系统疾病, E-mail: douxiangjun@126.com。

通讯作者: 杨乐 (1987-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 专业: 儿童神经系统疾病, E-mail: leyangsjk@163.com。

mean levels of TC, TG and HDL among the three groups were not significant different ($P>0.05$). **Conclusion** Classical high-fat ratio KD treatment can lead to significant increase of TC, TG and LDL levels in patients. The proportion of patients with dyslipidemia was the highest at three months of the KD treatment, but most of them gradually recovered after discontinuation of KD treatment or interventions.

Keywords: children with refractory epilepsy; ketogenic diet; lipidemia

癫痫影响着全世界 0.5% ~ 1% 的儿童^[1], 发病率波动于 41/100 000 ~ 187/100 000^[2], 约 1/3 的患者癫痫发作未能得到有效控制。生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪、足量蛋白质、低碳水化合物的饮食疗法^[3], 是儿科难治性癫痫较为安全有效的治疗方法之一, 已广泛应用于世界多个国家和地区^[4-7]。以往研究报道, KD 添加治疗儿童难治性癫痫的有效率高达 60.0%^[8]。

另一方面, KD 也有其副作用, 可能导致生长受限、胃肠功能紊乱、肾结石和高脂血症^[9-12]等。目前已有研究报道, KD 治疗过程中, 高脂血症较为常见^[11, 13-14], 但目前国内外仍缺乏 KD 治疗过程中对儿童血脂水平变化报道。因此, 本研究旨在探讨接受经典 KD 治疗患儿一年内不同随访时间点血脂水平的变化, 并进一步寻找改善血脂异常的策略, 对减少 KD 治疗的副作用, 预防因血脂异常而导致的心脑血管疾病具有重要临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究在开始前已获得西安市儿童医院伦理委员会批准。回顾性收集 2016 年 1 月 ~ 2020 年 6 月在西安市儿童医院神经内科接受 KD 添加治疗的 54 例难治性癫痫患儿, 所有患儿在 KD 治疗开始前曾尝试使用 2~7 种抗癫痫药物 (AEDs)。纳入病例平均年龄为 24.66 ± 17.93 个月, 其中男性患儿 39 例 (72.2%), 女性患儿 15 例 (27.8%), 治疗前平均身高 84.69 ± 13.75 cm, 平均体重 12.16 ± 3.82 kg, 平均体重指数 (BMI) 16.78 ± 2.07 kg/m²。病例纳入排除标准如下: 入组标准: ①以往未使用过 KD 治疗, 患儿父母或监护人签署自愿接受 KD 治疗知情同意书; ②符合药物难治性癫痫诊断标准, 病例患儿合理选择并正确使用 2 种或 2 种以上抗癫痫药物后临床无发作持续时间未达到治疗前最长发作间隔的 3 倍或 1 年 (取决于两者之间何者更长); ③ KD 治疗期间依从性好, 治疗时长至少 3 个月, 且随访时间至少 12 个月; ④血脂水平监测资料完整, 无论纳入病例患儿是否持续坚持 KD 治疗, 所有纳入病例患儿在治疗前、治疗后 1, 3, 6 及 12 个月末进行血脂水平检测。排除标准: ①患儿存在脂肪代谢异常、肝脏疾病等 KD 治疗禁忌; ②患儿患有严重心血管系统、呼吸系统、消化系统、血液系统等其他系统疾病; ③患儿存在泌尿系结石或免疫缺陷病; ④患儿父母或监

护人不同意或无法配合 KD 治疗; ⑤使用除抗癫痫药物以外的其他药物治疗, 如糖皮质激素、鱼油或左卡尼汀等可能对血脂有影响的药物; ⑥采集血液标本时患儿未按要求禁饮食 6h; ⑦治疗时长 < 3 个月, 随访时间 < 12 个月; ⑧血脂水平资料不完整。

1.2 仪器与试剂 AU5800 型全自动生化分析仪及配套 TC, LDL-C 和 HDL-C 测定试剂盒 (贝克曼库尔特实验系统有限公司), TG 测定试剂盒 (北京利德曼生化股份有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 KD 治疗的方案: 所有患儿均采用经典 KD 治疗方案, KD 开始前无须禁食, 直接引入, 根据患儿年龄、身高、体重、能量需求及耐受程度, 可酌情按脂肪与非脂肪比例 1:1 至 2:1 缓慢引入, 逐渐增加至 3:1 或 4:1, 治疗过程中根据患儿癫痫控制情况及监测血脂情况适当调整该比例。如果患儿在 KD 治疗开始前或开始后的任意阶段出现高脂血症, 在不影响血酮水平及癫痫控制疗效的情况下, 可减少饮食中脂类含量的 20% ~ 25%, 限制蛋黄摄入, 限制饱和脂肪酸 (奶油, 黄油, 肥肉) 等的摄入。

1.3.2 血液标本采集要求: 54 例患儿接受 KD 治疗的治疗时长均 > 3 个月, 且随访时间均 > 12 个月, 随访过程中无论终止 KD 治疗的时间点, 所有纳入病例患儿均在治疗前、治疗后 1, 3, 6 及 12 个月末进行血脂水平检测。标本采集前要求禁饮食至少 6h, 清晨空腹采集 3 ~ 4ml 静脉血, 其中 2 ~ 3ml 加入并放置于促凝管管内, 于 4℃ 下, 3 000r/min 离心 10min 后分离血清用于 TC, TG, LDL 及 HDL 水平检测。

1.3.3 TC, TG, LDL 及 HDL 水平测定: 所有操作均严格按照仪器和试剂盒说明书进行, 并由专人成批次检测, 确保结果的准确性和可比性。

1.3.4 评价标准: ①癫痫发作控制情况评估参照 Engel 分级, 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 < 50%。②有效定义: 发作减少 > 50% 定义为有效; 无发作定义: 临床无癫痫发作 ≥ 4 周, 复查视频脑电监测至少 2 h 以上, 监测期间无癫痫发作。③血脂异常定义: TC > 5.17mmol/L, 或 TG > 1.47mmol/L, 或 LDL > 3.36mmol/L, 或 HDL < 0.91mmol/L^[11]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS17.0 软件分析不同采集时间点的各项指标, 本研究中计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$), 采用单因素方差分析或单因素重复测量方差分析, 两两比较采用 Bonferroni 检验或 Games-Howell 检验; 计数资料用百分率或例表示; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KD 治疗时长与临床疗效 KD 治疗平均时长为 8.8 ± 7.1 个月, 截止至最后一次随访, 共 29 例 (53.7%) 纳入病例癫痫发作频率减少大于 50%, 其中 10 例 (18.5%) 患儿达到癫痫无发作。治疗过程中患儿饮食中脂肪与非脂肪比例波动于 3:1 ~ 4:1, 其中 29 例 (53.7%) 患儿曾接受脂肪与非脂肪比例为 4:1, 此后根据患儿癫痫控制情况及监测血脂情况进行适当调整。

2.2 癫痫患儿 KD 治疗对血脂水平的影响

2.2.1 KD 治疗对血脂水平的影响结果: 见表 1。KD 治疗前及治疗后不同时间点 TC, TG 和 LDL 水平差异有统计学意义 ($F=14.655, 20.292, 10.980$, 均 $P < 0.001$)。采用 Bonferroni 检验两两比较发现, 与治疗前相比, 接受 KD 治疗后 1 个月 TC 平均水平升高 0.897mmol/L (95% CI: $0.476 \sim 1.317$,

$P < 0.001$), 治疗后 3 个月 TC 平均水平升高 1.037mmol/L (95% CI: $0.363 \sim 1.162, P < 0.001$), 治疗后 6 个月 TC 平均水平升高 0.763mmol/L (95% CI: $0.596 \sim 1.478, P < 0.001$); 与治疗前相比, 接受 KD 治疗后 1 个月 TG 平均水平升高 0.364mmol/L (95% CI: $0.142 \sim 0.585, P < 0.001$), 治疗后 3 个月 TG 平均水平升高 0.475mmol/L (95% CI: $0.166 \sim 0.784, P < 0.001$), 治疗后 6 个月 TG 平均水平升高 0.470mmol/L (95% CI: $-0.774, 0.166, P < 0.001$); 与治疗前相比, 接受 KD 治疗后 1 个月 LDL 平均水平升高 0.581mmol/L (95% CI: $0.280 \sim 0.882, P < 0.001$), 治疗后 3 个月 LDL 平均水平升高 1.006mmol/L (95% CI: $0.663 \sim 1.349, P < 0.001$), 治疗后 6 个月 LDL 平均水平升高 0.681mmol/L (95% CI: $0.373 \sim 0.989, P < 0.001$); TC, TG, LDL 平均水平在接受 KD 治疗 1, 3, 6 个月末之间差异无明显统计学意义 (均 $P > 0.05$); 在治疗 12 个月末, 上述指标平均水平与治疗前相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, 本研究发现, 与治疗前相比, HDL 水平在 1, 3, 6 及 12 个月末差异无明显统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 KD 治疗前后血脂水平变化 (mmol/L)

| 项 目 | 治疗前 | 治疗后 | | | | <i>F</i> | <i>P</i> |
|-----|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------|-----------|
| | | 1 月末 | 3 月末 | 6 月末 | 12 月末 | | |
| TC | 3.91 ± 0.61 | 4.80 ± 1.17 | 4.94 ± 1.18 | 4.67 ± 1.02 | 4.15 ± 1.07 | 14.655 | < 0.001 |
| LDL | 2.17 ± 0.63 | 2.75 ± 0.93 | 3.14 ± 0.93 | 2.93 ± 0.87 | 2.44 ± 0.95 | 20.292 | < 0.001 |
| HDL | 1.29 ± 0.33 | 1.33 ± 0.38 | 1.33 ± 0.26 | 1.31 ± 0.26 | 1.34 ± 0.24 | 0.973 | 0.423 |
| TG | 1.19 ± 0.44 | 1.81 ± 0.69 | 2.09 ± 0.69 | 1.84 ± 0.56 | 1.59 ± 0.47 | 10.980 | < 0.001 |

2.2.2 KD 治疗不同时间点血脂水平异常率: 见表 2。所有纳入病例均行血脂检测, 在 KD 治疗后 3 个月

末出现高脂血症的患儿比例最高, 此后因饮食干预或停用 KD 治疗该比例逐渐下降。

表 2 KD 治疗前后血脂异常率 [$n=54, n(\%)$]

| 项目 | 治疗前 | 治疗后 | | | |
|-------------------------------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | | 1 月末 | 3 月末 | 6 月末 | 12 月末 |
| TC ($> 5.17\text{mmol/L}$) | 2 (3.7) | 19 (35.2) | 23 (42.6) | 17 (31.5) | 6 (11.1) |
| LDL ($> 3.36\text{mmol/L}$) | 2 (3.7) | 13 (24.1) | 26 (48.1) | 20 (37.0) | 6 (11.1) |
| HDL ($< 0.91\text{mmol/L}$) | 3 (5.6) | 4 (7.4) | 2 (3.7) | 2 (3.7) | 1 (1.9) |
| TG ($> 1.47\text{mmol/L}$) | 6 (11.1) | 23 (42.6) | 26 (48.1) | 21 (38.9) | 20 (37.0) |

2.3 癫痫患儿不同 KD 治疗时长对血清 LDL 水平影响 54 例接受 KD 治疗的癫痫患儿, 按不同 KD 治疗时长分为 3 组, 其中 KD 治疗时长 3 ~ 6 个月组共 23 例 (第 1 组), 治疗时长 6 ~ 12 个月组共 22 例 (第 2 组), 治疗时长 > 12 个月组共 9 例 (第 3 组)。采用单因素方差分析发现三组间 LDL 平均水平在治疗后 6 个月末差异有统计学意义 ($F=3.532$,

$P=0.037$), 进一步采用 Games-Howell 检测两两比较发现, 在治疗后 6 个月末, 第 1 组患儿 LDL 平均水平较第 2 组患儿低 0.57mmol/L (95% CI: $0.10 \sim 1.04, P=0.014$), 较第 3 组患儿低 0.67mmol/L (95% CI: $0.28 \sim 1.13, P=0.021$), 但第 2 组和第 3 组患儿两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。此外, KD 治疗不同时长组 TC, TG 及 HDL 平均

水平在治疗前与治疗后1, 3, 6, 12个月末比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 KD不同治疗时长对患儿LDL水平影响($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

| 类别 | 第1组(n=23) | 第2组(n=22) | 第3组(n=9) | F | P |
|------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|
| 治疗前 | 2.14 ± 0.64 | 2.26 ± 0.64 | 2.04 ± 0.62 | 0.096 | 0.908 |
| 1月末 | 2.64 ± 0.88 | 3.04 ± 0.95 | 2.33 ± 0.84 | 2.096 | 0.133 |
| 3月末 | 3.18 ± 0.92 | 3.12 ± 0.92 | 3.06 ± 1.10 | 0.694 | 0.504 |
| 6月末 | 2.58 ± 0.71 | 3.31 ± 0.74 | 2.93 ± 1.20 | 3.532 | 0.037 |
| 12月末 | 2.19 ± 0.71 | 2.43 ± 0.70 | 3.11 ± 1.62 | 2.392 | 0.102 |

3 讨论

KD治疗药物难治性癫痫是近20年来较为流行的治疗方法,其有效性已得到大量文献证实^[3-4,6-9]。但KD治疗也有其副作用,其中高脂血症较为常见^[11-14]。本研究旨在分析近四年来在接受经典KD治疗的药物难治性癫痫患儿的血脂水平变化资料,为临床医生在应用KD治疗的过程中进一步寻求方案改善血脂异常提供依据。

本研究中患儿在接受KD治疗后1月即可出现高脂血症,这与以往一项前瞻性研究结果相符^[10],TC,LDL和TG平均水平在KD治疗1,3和6个月均较治疗前显著增高,与以往报道相似^[10-11,14]。有研究报道,KD治疗过程中增加多不饱和脂肪和中链三酰甘油的供能比例,减少饱和脂肪酸的摄入量,可降低KD治疗过程中出现血脂异常的风险^[10]。目前市场上的配方生酮粉提供约20%的饱和脂肪酸,而固体生酮配餐则可提供约60%的饱和脂肪酸,因此,对于出现血脂异常的儿童增加配方生酮粉的供能比例,减少固体配餐的摄入可能有助于改善患儿血脂异常。以往有研究发现KD治疗过程中,可出现HDL水平下降^[15-16],但本研究KD治疗过程中HDL水平较治疗前无明显变化。

本研究中TC,LDL和TG平均水平在治疗后3个月最高,此后逐渐下降,随访至12个月上述指标与治疗前相比,无显著统计学意义。KWITEROVICH等^[14]的一项前瞻性研究发现血清TC,LDL和TG水平在治疗后6个月时较治疗前水平显著升高,这些变化甚至可持续至治疗后12个月甚至24个月。分析上述差异原因如下:首先,本研究中患儿多来自于中国西部地区,与西方国家相比,KD开始前饮食结构以高碳水化合物为主,这可能导致患儿在接受高脂肪含量的KD饮食治疗后,饮食结构变化较大,血脂水平升高出现较早;其次,KWITEROVICH等^[14]研究中患儿接受KD治疗时间均在一年以上^[14],而本研究中较大一部分患儿(23例,42.6%)接受KD治疗时间小于6个月,这可能与本研究中患儿平均血脂水平升高持续时间相对短暂有关。

此外,接受KD饮食脂类与非脂类比例为4:1的患儿占54%,随访过程中血脂异常患者比例最高达48.1%,这与以往文献报道类似^[10-11,14]。本研究中血脂异常患儿比例治疗3个月末最高,此后该比例逐渐下降,另外KD治疗时长为3~6个月组患儿在6月末LDL平均水平较KD治疗时长为6~12个月组以及大于12个月组偏低。上述研究结果提示KD停止治疗后血脂水平可逐渐恢复正常,与以往研究结果相符^[13-14]。

对于KD治疗前或治疗过程中出现高脂血症的患儿,本研究在不影响癫痫控制疗效的情况下,减少饮食中脂类含量、限制蛋黄及饱和脂肪酸摄入,从而改善血脂异常情况。以往有研究发现,即使在KD开始前,也可以通过限制饱和脂肪酸摄入(包括动物脂肪、蛋黄、黄油、奶油等),添加不饱和脂肪酸或肉碱补充剂,来改善基线血脂异常情况^[17]。此外,有研究发现在治疗过程中可以通过限制饱和脂肪酸摄入或降低饮食中脂类比例来改善血脂异常^[10,18-19]。

本研究提示经典高脂肪比例KD在治疗过程中可造成部分患儿血脂异常,但大部分在停止KD治疗或通过饮食调整干预后可逐渐恢复正常。但本研究样本量偏小,存在一定的局限性,未来还需大样本、前瞻性研究进一步探讨KD治疗对患儿血脂及心脑血管的影响。

参考文献:

- [1] AABERG K M, ERIKSSON A S, RAMM-PETERSEN J, et al. Long-term outcome of resective epilepsy surgery in Norwegian children[J]. Acta Paediatr, 2012, 101(12):e557- e 560.
- [2] CAMFIELD P, CAMFIELD C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children [J]. Epileptic Disord, 2015, 17(2):117-123.
- [3] VIDALI S, AMINZADEH S, LAMBERT B, et al. Mitochondria: The ketogenic diet-A metabolism-based therapy [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 63:55-9.
- [4] 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(1):143-151.

(下转第204页)

- [35] SU Manna, YU Tongxin, YU Yongyi, et al. LncRNA TUG1 and hsa_circ_0071106 can be combined as biomarkers in type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2022, 247(18):1609-1618.
- [36] 徐兴燕. 睡眠特征-长链非编码RNA暴露与2型糖尿病的关联研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2021.
XU Xingyan. Study on the association of sleep characteristics- long non-coding RNA with type 2 diabetes mellitus [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2021.
- [37] 李一卉, 孙璐, 戴程婷, 等. 长链非编码RNA TUG1/MALAT1在2型糖尿病患者外周血单个核细胞中的表达[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(4): 534-538.
LI Yihui, SUN Lu, DAI Chengting, et al. Expression of long non-coding RNA TUG1/MALAT1 in peripheral blood mononuclear cells of type 2 diabetic patients [J]. *Journal of Nanjing Medical University(Natural Sciences)*, 2019, 39(4) 534-538.
- [38] ABDELALEEM O O, SHAKER O G, MOHAMED M M, et al. Differential expression of serum TUG1, LINC00657, miR-9 and miR-106a in diabetic patients with and without ischemic stroke [J]. *Frontiers in Molecular Bioscience*, 2021, 8:758742.
- [39] 樊小宝, 张蓬杰, 王晓明, 等. 早期糖尿病肾病患者血清LncRNA TUG1表达及临床意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(11): 982-984.
FAN Xiaobao, ZHANG Pengjie, WANG Xiaoming, et al. Expression and clinical significance of serum lncRNA TUG1 in patients with early diabetes nephropathy [J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology*, 2021, 22(11): 982-984.
- [40] MOHAMMAD H M F, ABDELGHANY A A, AL AGEELI E, et al. Long non-coding RNAs gene variants as molecular markers for diabetic retinopathy risk and response to anti-VEGF therapy[J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2021, 14:997-1014.

收稿日期: 2022-04-27

修回日期: 2022-09-19

(上接第191页)

- [5] 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, 58:41-46.
- [6] 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.
Ketogenic Diet Study Group of the Subspecialty Group of Neurology, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association. Prospective multicenter study on long-term ketogenic diet therapy for intractable childhood epilepsy [J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2013, 51(4): 276-282.
- [7] NEAL E G, CHAFFE H, SCHWARTZ R H, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6):500-506.
- [8] LEFEVRE F, ARONSON N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy[J]. *Pediatrics*, 2000, 105(4):E46.
- [9] 周水珍, 郁莉斐. 规范生酮饮食在儿童神经系统疾病中的应用与管理[J]. *中华儿科杂志*, 2019, 57(11):817-819.
ZHOU Shuizhen, YU Lifei. Standardizing the application and management of ketogenic diet in nervous system diseases[J]. *Chinese Journal of Pediatrics*, 2019, 57(11):817-819.
- [10] GÜZEL O, YILMAZ 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.
- [11] NIZAMUDDIN J, TURNER Z, RUBENSTEIN J E, et al. Management and risk factors for dyslipidemia with the ketogenic diet [J]. *J Child Neurol*, 2008, 23(7):758-761.
- [12] KOSSOFF E H, ZUPEC-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 Open*, 2018, 3(2):175-192.
- [13] GROESBECK D K, BLUML R M, KOSSOFF E H. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy[J]. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 2006, 48(12):978-981.
- [14] KWITEROVICH P O, VINING E P, 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.
- [15] PEÑALVO J L, OLIVA B, SOTOS-PRIETO M, et al. Greater adherence to a Mediterranean dietary pattern is associated with improved plasma lipid profile: the Aragon Health Workers Study cohort[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2015, 68(4):290-297.
- [16] PAOLI A, CENCI L, GRIMALDI K A. Effect of ketogenic Mediterranean diet with phytoextracts and low carbohydrates/high-protein meals on weight, cardiovascular risk factors, body composition and diet compliance in Italian council employees[J]. *Nutr J*, 2011, 10:112.
- [17] LIU Y M, LOWE H, ZAK M M, et al. Can children with hyperlipidemia receive ketogenic diet for medication-resistant epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(4):479-483.
- [18] LIMA P A, DE BRITO SAMPAIO L P, DAMASCENO N R. Ketogenic diet in epileptic children: impact on lipoproteins and oxidative stress[J]. *Nutr Neurosci*, 2015, 18(8):337-344.
- [19] CERVENKA M C, PATTON K, ELOYAN A, et al. The impact of the modified Atkins diet on lipid profiles in adults with epilepsy[J]. *Nutr Neurosci*, 2016, 19(3):131-137.

收稿日期: 2022-06-25

修回日期: 2022-11-05