

· 综述 ·

生酮饮食治疗阿尔茨海默病的研究进展

顾文明 胡卫红

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心临床十一科

通信作者: 胡卫红, Email: hwhfqh@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.04.014

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是最常见的老年期痴呆,但至今仍病因未明,也缺乏有效的治疗手段。近年来有研究显示神经代谢问题可能是AD发生的根本原因,脑内葡萄糖低代谢是AD早期重要特征,而高脂肪、低碳水化合物的生酮饮食为解决这些代谢问题提供了可能。目前已有研究显示,在AD早期进行生酮饮食干预,可以改善认知,其机制可能与其改善能量代谢,降低病理标志物水平及神经毒性,调节肠道菌群等有关。现就相关进展作一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 痴呆; 酮体类; 生酮饮食; 综述

Progress on ketogenic diet in treatment of Alzheimer disease Gu Wenming, Hu Weihong

The Eleventh Clinical Department, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China

Corresponding author: Hu Weihong, Email: hwhfqh@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is the most common senile dementia, but the cause of the disease is still unclear, and lack of effective treatment. In recent years, studies have shown that neurometabolic problems may be the root cause of AD, and low glucose metabolism in the brain is an important feature of the early AD, while the ketogenic diet with high fat and low carbohydrate provides the possibility to solve these metabolic problems. Current studies have shown that ketogenic diet intervention in the early stage of AD can improve cognition, and its mechanism may be related to improving energy metabolism, reducing the level of pathological markers and neurotoxicity, and regulating intestinal flora. This paper gives a summary of the related progress.

【Key words】 Alzheimer Disease; Dementia; Ketone Bodies; Ketogenic Diet; Review

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是最常见的老年期痴呆,β淀粉样蛋白(amyloid β protein, Aβ)胞外沉积形成老年斑和胞内神经原纤维缠结导致神经细胞大量死亡是其病理特征,而其具体发病机制目前仍不清楚。既往许多研究主要集中在如何减少这些斑块和缠结上,然而鲜有进展,至今仍无有效的治疗办法。但新近的研究表明,神经代谢问题可能是斑块和缠结形成的根本原因,脑内葡萄糖低代谢是AD早期重要特征^[1-2],而高脂肪、低碳水化合物的生酮饮食(ketogenic diet, KD)为解决这些代谢问题提供了可能^[3]。现对近年来生酮饮食在AD中的研究进展作一综述。

一、生酮饮食

生酮饮食是一种以脂肪所占的比例最大、碳水化合物比例低、蛋白质及其他营养素比例适宜的配方饮食。早在1921年,生酮饮食首次用于治疗难治

性癫痫,通过模拟饥饿所带来的代谢效果而达到治疗目的。在饥饿状态下,酮体替代葡萄糖作为代谢燃料,改变了氧化供能途径,从而影响糖、脂代谢以及血压、体重等^[4]。随着研究深入,生酮饮食应用现已拓展至肥胖、2型糖尿病、肿瘤、帕金森病、AD等多种疾病,多个大型国际项目也在开展中,为临床应用提供进一步循证依据^[5]。

目前生酮饮食主要有4种模式,即经典生酮饮食(long chain ketogenic diet, LKD)、改良阿特金斯饮食(modified Atkins diet, MAD)、中链甘油三酯饮食(medium chain triglyceride diet, MCT)及低血糖指数治疗(low glycemic index treatment, LGIT)^[6]。LKD,脂肪与蛋白质、碳水化合物的比例为4:1。脂肪由长链脂肪酸构成,提供近100%热量。因碳水化合物摄入需严格控制,因此大部分患者较难坚持。MAD,脂肪提供70%热量,依从性相对较好。

MCT的优点是易消化吸收、易生成酮体,脂肪约提供80%的热量,蛋白质与碳水化合物可相对增加。LGIT,脂肪供能占比60%,碳水化合物明显高于其他模式,更重视稳定血糖水平。由于生酮饮食与日常饮食很不相同,口感相对较差,治疗过程中可能发生低血糖、脱水及胃肠道不适等而导致患者难以坚持,长期应用还可能导致进行性骨钙丢失,骨密度降低等。因此生酮饮食仍在进一步发展改良中。

二、AD能量代谢

1. AD葡萄糖代谢改变: AD大脑存在葡萄糖转运障碍。研究显示参与大脑葡萄糖转运的葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)中GLUT1、GLUT3在AD均存在表达减少,尤其在大脑皮层^[7]。此外,参与葡萄糖代谢的多种酶活性也降低^[8]。三羧酸循环中丙酮酸脱氢酶复合物、 α -酮戊二酸脱氢酶复合物等关键酶活性均不同程度下降,细胞色素C氧化酶等线粒体氧化磷酸化复合物活性下降,琥珀酸及延胡索酸含量降低,导致线粒体功能障碍,葡萄糖代谢率下降,ATP合成减少。因脑内胰岛素抵抗^[9],进一步加剧脑内葡萄糖利用障碍。由于大脑在葡萄糖转运、代谢及利用方面障碍,使AD脑内葡萄糖处于低代谢状态。

脑内葡萄糖低代谢是AD早期重要特征。Reiman等^[12]发现那些具有AD高遗传风险的青壮年在成年早期就存在这些代谢缺陷,甚至早于痴呆出现数十年^[1-2]。葡萄糖低代谢主要累及后扣带回、顶叶、颞叶及前额叶,其低代谢率与认知受损呈正相关,并促使AD的发生发展^[10]。目前通过氟-2-脱氧-D-葡萄糖正电子发射层析成像检测脑葡萄糖代谢低下已被认为是一种有效的AD早期诊断工具,研究显示敏感性达80%~90%^[11]。尽管AD早期存在脑葡萄糖代谢率降低,但其酮体代谢能力仍保持正常^[12-13]。因此,通过酮体为大脑提供补充能量,提高线粒体效率,改善认知成为可能。

2. AD酮体代谢变化: 酮体,是体内乙酰乙酸、 β -羟丁酸和丙酮的总称。肝脏是酮体合成的主要部位,此外脑内星形胶质细胞也可产生少量酮体^[17]。Yao等^[18]认为,AD脑内酮体来源可分两个阶段:(1)肝脏合成的酮体,经血脑屏障到达脑内,作为替代能源供脑使用;(2)随着疾病进展,肝脏产生的酮体被耗尽,蛋白质在磷脂酶2的作用下产生游离脂肪酸,并进入星形胶质细胞用于酮体的合成,产生的酮体通过单羧酸转运蛋白进入神经元。因此,在AD早期,由于葡萄糖代谢障碍,酮体作为替代能源而代谢增

强,而随着疾病逐步进展,脑酮体代谢和血浆酮体水平会出现相应下降^[2,16]。若在AD早期通过提供生酮饮食改善其能量代谢,就有可能避免或减轻神经元损伤,为AD预防和治疗带来希望。

三、生酮饮食对AD患者认知的作用

目前已有一些小样本临床研究显示,生酮饮食对AD患者认知有改善作用。2017年Taylor等^[19]报道了15例轻中度AD患者,给予生酮饮食3个月后,阿尔茨海默病评估量表认知分量表(ADAS-cog)评分改善4.1分,但停止生酮饮食1个月后,评分又回到基线水平。2019年Ota等^[20]在对20例轻中度AD患者接受MCT治疗8周后发现,患者的直接与延迟逻辑记忆测试较基线有明显改善,12周后数字符号编码与直接逻辑记忆测试均较基线显著改善,因此,作者认为持续的生酮饮食对AD患者的言语记忆和加工速度有积极作用。Brandt等^[21]对14例轻度认知障碍或早期AD患者给予MAD或NIA,6周后发现MAD组产生微量尿酮,情景记忆较NIA组有明显改善。2019年Fortier等^[22]对52例轻度认知障碍患者随机给予MCT 30 g/d或安慰剂饮食,持续6个月,结果发现MCT组情景记忆、言语、执行功能和加工速度较基线均有显著改善,且脑酮体代谢增加,并与认知成绩正相关。最近一项队列研究也显示生酮饮食对AD风险患者记忆成绩有改善作用^[23]。该研究对生酮饮食进行了改良,称为改良的地中海生酮饮食(modified mediterranean-ketogenic diet, MMKD),即增加一些蔬菜水果摄入,蛋白为鱼类蛋白,脂肪来自橄榄油。相关实验指标也有明显改善,脑脊液A β_{42} 增加,tau蛋白减少,脑血流灌注增加,脑酮体摄入增加。新近一项荟萃分析也显示MCT能诱导轻度酮症,改善轻度认知障碍和AD的认知^[24]。但也有一些研究报道生酮饮食仅能改善载脂蛋白E(ApoE)(-)患者的认知^[21]。Wu等^[26]的研究显示,ApoE亚型会有差别地调节大脑葡萄糖和酮体代谢,其中ApoE4携带者脑葡萄糖摄取和代谢表现明显不足,而ApoE2携带者则表现很强,但两者在酮体的摄取和代谢方面则同样表现很强,而ApoE3携带者则表现相对不足。因此,研究中注意ApoE基因在临床疗效中的差异性是有必要的。

四、生酮饮食改善认知的作用机制

1. 改善能量代谢: 脑葡萄糖低代谢是AD的重要特征,以致AD供能不足。有研究显示,生酮饮食可以使AD患者脑血流灌注增加,脑酮体摄取增加,从而增强脑能量代谢^[23,27]。2018年Croteau等^[28]

对轻中度AD给予MCT 30 g/d 1个月,结果发现脑酮体增加了2倍,而脑葡萄糖利用没有变化,说明通过MCT提供酮体能弥补AD脑葡萄糖利用缺陷。Fortier等^[22]的研究也显示,轻度认知障碍患者接受MCT 6个月后脑酮体代谢增加了230%。可见,生酮饮食可以通过提供酮体改善AD能量代谢。

2.对AD病理标志物的作用:有研究显示,长期脑内葡萄糖低代谢有助于A β 、tau蛋白的形成,损害记忆和突触功能^[29-30],而给予酮体则可以降低A β 、tau蛋白的产生,改善认知^[31]。此外,Yin等^[32]还发现酮体能够抑制A β 进入神经元内,改善AD模型鼠认知。新近Versele等^[33]的研究还显示酮体能促进A β 在脑内的清除。

3.神经保护作用:近年来酮体的神经保护作用受到越来越多的关注。有研究显示酮体不仅能降低A β 的神经毒性作用,还能通过抑制活性氧产生,防止脂质过氧化和蛋白氧化,增加抗氧化蛋白来降低氧化应激水平^[34-35];酮体还能通过抑制组蛋白去乙酰化酶,改善记忆和突触功能。此外,酮体还能提高神经营养因子水平,降低神经炎症反应等来发挥神经保护作用。

4.对肠道菌群的调节作用:有研究表明肠道菌群失调在AD发生发展中具有重要作用^[36]。失调的肠道菌群可增加肠道屏障通透性、激活免疫系统、引发全身炎症,进而损害血脑屏障,加重神经炎症和神经损伤。2019年Nagpal等^[37]首次报道了MMKD可改变轻度认知障碍患者的肠道菌群成分和短链脂肪酸水平,并改善脑脊液中AD病理标志物,两者具有相关性。

五、小结及展望

脑葡萄糖低代谢是AD的重要特征,且在疾病早期就存在,而酮体代谢能力仍保持正常。因此,在AD早期就进行生酮饮食干预,通过提供酮体作为替代能源来改善其能量代谢,从而使其认知得以改善成为可能。目前已有一些研究显示生酮饮食对AD患者认知有改善作用^[38],但样本均偏小,生酮饮食可接受度还不够,因此,今后尚需进一步改良生酮饮食以及更多的大样本研究来验证,同时并注意ApoE基因在临床疗效中的可能差异性。

生酮饮食改善AD认知的机制可能与其改善其能量代谢,降低AD病理标志物,发挥神经保护作用以及对肠道菌群的调节作用等有关^[39]。鉴于目前AD的治疗困境,在疾病早期采取饮食干预可能是一个合适的、有前途的选择。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为顾文明,指导审阅修改为胡卫红

参 考 文 献

- [1] 钟春玖.阿尔茨海默病研究现状、启示和未来趋势[J].阿尔茨海默病及相关病杂志, 2020, 3(2): 91-95. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2020.02.001.
Zhong CJ. The current status, inspirations and future trend of Alzheimer's disease research[J]. Chinese Journal of Alzheimer's Disease and Related Disorders, 2020, 3(2): 91-95.
- [2] Berger AL. Insulin resistance and reduced brain glucose metabolism in the aetiology of Alzheimer's disease[J]. J Insulin Resist, 2016, 1(1): 1-7. DOI: 10.4102/jir.v1i1.15.
- [3] Clarke JR, Ribeiro FC, Frozza RL, et al. Metabolic dysfunction in Alzheimer's disease: from basic neurobiology to clinical approaches[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 64(s1): S405-S426. DOI: 10.3233/JAD-179911.
- [4] Broom GM, Shaw IC, Rucklidge JJ. The ketogenic diet as a potential treatment and prevention strategy for Alzheimer's disease[J]. Nutrition, 2019, 60: 118-121. DOI: 10.1016/j.nut.2018.10.003.
- [5] Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, et al. Ketogenic diet and epilepsy[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2510. DOI: 10.3390/nu11102510.
- [6] 李静.生酮饮食对代谢的影响[J].医学理论与实践, 2018, 31(21): 3185-3187. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2018.21.009.
Li J. Effect of ketogenic diet on metabolism[J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2018, 31(21): 3185-3187.
- [7] Augustin K, Khabbush A, Williams S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(1): 84-93. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30408-8.
- [8] 刘春红, 靳力, 王正平, 等.中链甘油三酯生酮饮食在神经退行性疾病治疗中的应用[J].聊城大学学报(自然科学版), 2020, 33(1): 85-91. DOI: 10.19728/j.issn1672-6634.2020.01.015.
Liu CH, Jin L, Wang ZP, et al. Application of medium chain triglyceride ketogenic diet in the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Journal of Liaocheng University(Natural Science Edition), 2020, 33(1): 85-91.
- [9] Szablewski L. Glucosetransporters in brain: in health and in Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2017, 55(4): 1307-1320. DOI: 10.3233/JAD-160841.
- [10] Duarte AI, Santos MS, Oliveira CR, et al. Brain insulin signalling, glucose metabolism and females' reproductive aging: A dangerous triad in Alzheimer's disease[J]. Neuropharmacology, 2018, 136(Pt B): 223-242. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.044.
- [11] Kshirsagar V, Thingore C, Juvekar A. Insulin resistance: a connecting link between Alzheimer's disease and metabolic disorder[J]. Metab Brain Dis, 2021, 36(1): 67-83. DOI: 10.1007/s11011-020-00622-2.
- [12] Reiman EM, Chen K, Alexander GE, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia[J]. PNAS, 2004, 101(1): 284-289. DOI: 10.1073/pnas.2635903100.
- [13] Uddin MS, Kabir MT, Tewari D, et al. Emerging therapeutic promise of ketogenic diet to attenuate neuropathological alterations in Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(12): 4961-4977. DOI: 10.1007/s12035-020-02065-3.

- [14] Valotassiou V, Malamitsi J, Papatriantafyllou J, et al. SPECT and PET imaging in Alzheimer's disease[J]. *Ann Nucl Med*, 2018, 32(9): 583-593. DOI: 10.1007/s12149-018-1292-6.
- [15] Castellano CA, Nugent S, Paquet N, et al. Lower brain 18F-fluorodeoxyglucose uptake but normal 11C-acetoacetate metabolism in mild Alzheimer's disease dementia[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(4): 1343-1353. DOI: 10.3233/JAD-141074.
- [16] Croteau E, Castellano CA, Fortier M, et al. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 107: 18-26. DOI: 10.1016/j.exger.2017.07.004.
- [17] 时乐, 龙建纲, 刘健康. 酮体代谢与阿尔茨海默病[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(4): 323-328. DOI: 10.16476/j.pibb.2014.0223.
- Shi L, Long JG, Liu JK. Ketone bodies metabolism and Alzheimer's disease[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2015, 42(4): 323-328.
- [18] Yao J, Rettberg JR, Klosinski LP, et al. Shift in brain metabolism in late onset Alzheimer's disease: implications for biomarkers and therapeutic interventions[J]. *Mol Aspects Med*, 2011, 32(4/6): 247-257. DOI: 10.1016/j.mam.2011.10.005.
- [19] Taylor MK, Sullivan DK, Mahnken JD, et al. Feasibility and efficacy data from a ketogenic diet intervention in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2017, 4: 28-36. DOI: 10.1016/j.trci.2017.11.002.
- [20] Ota M, Matsuo J, Ishida I, et al. Effects of a medium-chain triglyceride-based ketogenic formula on cognitive function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 690: 232-236. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.10.048.
- [21] Brandta J, Buchholz A, Henry-Barron B, et al. Preliminary report on the feasibility and efficacy of the modified Atkins diet for treatment of mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 68: 969-981. DOI: 10.3233/JAD-180995.
- [22] Fortier M, Castellano CA, Croteau E, et al. A ketogenic drink improves brain energy and some measures of cognition in mild cognitive impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(5): 625-634. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.12.017.
- [23] Neth BJ, Mintz A, Whitlow C, et al. Modified ketogenic diet is associated with improved cerebrospinal fluid biomarker profile, cerebral perfusion, and cerebral ketone body uptake in older adults at risk for Alzheimer's disease: A pilot study[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 86: 54-63. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.09.015.
- [24] Avgerinosa KI, Egana JM, Mattson MP, et al. Medium chain triglycerides induce mild ketosis and may improve cognition in Alzheimer's disease. A systematic review and meta-analysis of human studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2020, 58: 101001. DOI: 10.1016/j.arr.2019.101001.
- [25] Vinciguerra F, Graziano M, Hagnäs M, et al. Influence of the Mediterranean and ketogenic diet on cognitive status and decline: A Narrative Review[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1019. DOI: 10.3390/nu12041019.
- [26] Wu L, Zhang X, Zhao LQ. Human ApoE isoforms differentially modulate brain glucose and ketone body metabolism: implications for Alzheimer's disease risk reduction and early intervention[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(30): 6665-6681. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2262-17.2018.
- [27] Torosyan N, Sethanandha C, Grill JD, et al. Changes in regional cerebral blood flow associated with a 45 day course of the ketogenic agent, caprylidene, in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blinded, pilot study[J]. *Exp Gerontol*, 2018, 111: 118-121. DOI: 10.1016/j.exger.2018.07.009.
- [28] Croteau E, Castellano CA, Richard MA, et al. Ketogenic medium chain triglycerides increase brain energy metabolism in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2): 551-561. DOI: 10.3233/JAD-180202.
- [29] O'Connor T, Sadleir KR, Maus E, et al. Phosphorylation of the translation initiation factor eIF2 α increases BACE1 levels and promotes amyloidogenesis[J]. *Neuron*, 2008, 60(6): 988-1009. DOI: 10.1016/j.neuron.2008.10.047.
- [30] Lauretti E, Li JG, Di Meco A, et al. Glucose deficit triggers tau pathology and synaptic dysfunction in a tauopathy mouse model[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(1): e1020. DOI: 10.1038/tp.2016.296.
- [31] Rusek M, Pluta R, Ułamek-Kozioł M, et al. Ketogenic diet in Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3892. DOI: 10.3390/ijms20163892.
- [32] Yin JX, Maalouf M, Han P, et al. Ketones block amyloid entry and improve cognition in an Alzheimer's model[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 39: 25-37. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.018.
- [33] Versele R, Corsi M, Fuso A, et al. Ketone bodies promote amyloid- β 1-40 clearance in a human in vitro blood-brain barrier model[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 934. DOI: 10.3390/ijms21030934.
- [34] Yang H, Shan W, Zhu F, et al. Ketone bodies in neurological diseases: focus on neuroprotection and underlying mechanisms[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 585. DOI: 10.3389/fneur.2019.00585.
- [35] Włodarek D. Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease)[J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 169. DOI: 10.3390/nu11010169.
- [36] Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(1): 48-60. DOI: 10.5056/jnm18087.
- [37] Nagpal R, Neth BJ, Wang SH, 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]. *EBio Medicine*, 2019, 47: 529-542. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.08.032.
- [38] Davis JJ, Fournakis N, Ellison J. Ketogenic diet for the treatment and prevention of dementia: a review[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2021, 34(1): 3-10. DOI: 10.1177/0891988720901785.
- [39] Taylor MK, Swerdlow RH, Sullivan DK. Dietary neuroketotherapeutics for Alzheimer's disease: an evidence update and the potential role for diet quality[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1910. DOI: 10.3390/nu11081910.

(收稿日期: 2020-10-15)

(本文编辑: 赵金鑫)