

靜脈型生酮飲食於臨床神經疾病的應用

黃婉苓¹ 林建志^{2,3,4} 林光麟^{3,4} 王輝雄^{3,4}

摘要：生酮飲食是一種低醣、高脂、適當蛋白質的飲食法，主要是以腸道營養的方式進行。此類飲食可能透過抗氧化、促進興奮性和抑制性神經遞物質之間的平衡，以及調節發炎反應，或改變腸道微生物菌叢的組成，為患有神經系統問題的病人提供治療的益處。目前我們已知生酮飲食對癲癇、抑鬱症、偏頭痛、阿茲海默症和帕金森氏症有潛在的治療功效。但在急性情況下無法由口進食或腸道灌食，可透過腸外方式進行生酮飲食療法，即靜脈型生酮飲食。靜脈型生酮飲食只能在重症加護病房開始，且需要逐步調整，以達到盡可能高的脂肪比例，同時將併發症降至最低。除了傳統的疾病治療外，靜脈型生酮飲食，也可應用於頑固型癲癇重積狀態與後天性嚴重急性腦病變的輔助治療。本篇文章將介紹靜脈型生酮飲食的使用原則、適應症的選擇、併發症的監測與注意事項以及臨床照護經驗。

關鍵詞：靜脈型，生酮飲食，兒科加護病房，神經疾病

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:572-7) DOI:10.6320/FJM.202409_28(5).0009

前言

生酮飲食是一種低醣、高脂、適當的蛋白質飲食法，主要是經口、鼻胃管、十二指腸管或胃造瘻口等途徑的方式執行。生酮飲食可能透過抗氧化、促進興奮性和抑制性神經遞物質之間的平衡，以及調節發炎反應，或改變腸道微生物菌叢的組成，為患有神經系統問題的病人提供治療的益處[1,2]。目前我們已知生酮飲食對癲癇、抑鬱症、偏頭痛、阿茲海默症和帕金森氏症有潛在的治療功效[1]。

但在少數情況下，病人無法經腸胃道進食，如手術前後、急性腸胃道出血、或頑固型癲癇重積狀態和發熱感染相關癲癇綜合症(febrile infection related epilepsy syndrome, FIRE)的急性期時，可能需要使用靜脈型生酮飲食[3-7]。靜脈型生酮飲食只能在重症加護病房啟動，且需謹慎逐步調整營養素含量，以達到盡可能高的脂肪比例，同時將併發症降至最低。

本文將根據 2020 年靜脈型生酮飲食的指引，及林口長庚醫院照護經驗，介紹兒科加護病房使用靜脈型生酮飲食的原則，包括如何開始(diet initiation)、如何計算比例(ratio calculation)、適應症

的選擇與臨床應用(application)、效果與併發症的監測(monitors)和評估(evaluation)[8,9]及注意事項。

靜脈型生酮飲食指引

靜脈型生酮飲食指引，摘錄自 van der Louw 博士等人，於 2020 年發表的靜脈生酮飲食臨床實踐指引[9]。

一. 如何開始(diet initiation)

靜脈型生酮飲食只能在加護病房開始。

1. 腸道型或靜脈型生酮飲食兩者的適應症和禁忌症，基本上相同。
2. 一般僅建議使用，在預期超過 48 小時無法從腸道進食的情況。
3. 所有新個案開始靜脈型生酮飲食時，應檢查是否符合禁忌症。
4. 詳細評估病患病史和營養狀況，早產兒和營養不良的嬰兒，是產生併發症的高風險族群，應謹慎使用靜脈型生酮飲食。
5. 盡可能將所有藥物改為非碳水化合物形式(如錠劑或特調藥劑)，應優先考慮甘油(glycerol)

長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院¹營養治療科，²兒童加護科，³兒童神經科，⁴兒童神經疾病重症與整合照護研究團隊

通訊作者連絡處：林建志，林口長庚紀念醫院兒童加護科，桃園市龜山區復興街5號。E-mail: lin0227@adm.cgmh.org.tw

和碳水化合物含量最低的臨床及日常用品(牙膏、漱口水等)。靜脈注射產品的碳水化合物(包含糖醇、甘油和酒精等)含量，應計入最終的靜脈型生酮飲食比例。

6. 在生酮飲食開始時，短暫禁食有助於產生酮體，但勿超過 24 小時，須注意熱量限制可能會導致高酮症和(或)低血糖。

二. 如何計算比例(ratio calculation)

1. 營養評估：使用理想的身高別體重值和年齡別身高值。
2. 點滴：考量病人的臨床狀況、體重、排出量、血液電解質、酸鹼狀態、血球容積比、尿比重和尿電解質等，計算可用於靜脈營養的點滴量。
3. 熱量：建議從目標的 50%開始，當血脂上升時，最久應於 1 週內逐步增加熱量。以靜態能量消耗(resting energy expenditure)或 70-80%計算估測的能量需求(calculated energy requirements)為目標，可接受短期內(3-4 天)給予 50%目標熱量。建議使用間接熱量測定儀測量靜態能量消耗和呼吸商(respiratory quotient)，避免營養過度(hyperalimentation)。
4. 碳水化合物：靜脈型生酮飲食開始時的 3-4 天內應避免使用葡萄糖，以利於酮體的產生，此外，靜脈脂肪乳劑中的甘油經肝臟代謝為葡萄糖，也會提供少量碳水化合物，應列入碳水化合物的計算。依血液電解質給予 0.45%氯化鈉溶液或其他所需點滴，之後則根據酮體、血糖以及實驗室檢查報告，給予可用的最低葡萄糖或開始使用 5%葡萄糖溶液，其提供的碳水化合物量，勿超過原腸道型生酮飲食的最大值(此最大值是指以傳統型生酮飲食建議之碳水化合物攝取量)。
5. 蛋白質：目標是達到 100%需要量，最低需要量為 1.5 g/kg/d。為了提高酮體，可接受短暫維持 0.5-0.8 g/kg/d。在重症期間，病人可能需要額外的蛋白質，來促進正氮平衡。
6. 脂質：從目標脂質的 50%或 1-2 g/kg/d 開始，每 1-2 天增加脂質劑量(參考血液三酸甘油酯濃度)，最高可達 4g/kg/d，採連續輸注(16-20 小時)。脂肪乳劑來源可能包含魚油、雞蛋、

大豆或花生等，應注意病人是否發生過敏或超敏反應(hypersensitivity)。

三. 臨床應用(application)、監測(monitors)和評估(evaluation)

1. 飲食比例：計算方式為脂質(g)：[蛋白質(g)+碳水化合物(g)]，從 1:1 的比例開始，每隔 1-2 天增加 1 次，盡可能調到最高的比例，3-4 天內達到目標範圍 2.0:1-2.9:1(碳水化合物須包括靜脈脂肪乳劑中的甘油)。在併發症最少的情況下，盡可能達到最高的飲食比例。
2. 考慮補充左旋肉鹼(L-carnitine)(50 mg/kg 至最高 1000 mg/day)，以利於酮體的產生。
3. 維生素/礦物質補充劑應符合年齡需求，並考慮病人的體重。
4. 對於已經採用生酮飲食(維持酮症為目標)，或緊急需要生酮飲食(達到酮症為目標)，以控制癲癇(refractory status epilepticus, RSE 或 FIRES)的兒童，應避免延遲治療(超過 7 天)。
5. 可能無法達到適當的酮體數值，若癲癇發作獲得改善，低酮量是可以被接受。
6. 使用 ASPEN(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition)和 ESPGHAN(European Society for Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition)/ESPEN(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)指引，預防靜脈營養的一般併發症。
7. 靜脈型生酮飲食最常見的副作用是，血脂升高(三酸甘油酯高達 400 mg/dL 或 10 mmol/L)、酮體不足(<1.5 mmol/L)、低血糖(<2.5 mmol/L 或 45 mg/dL)。其他副作用可能有酮體過高(>6.5 mmol/L)、高膽紅素(>40 μmol/L)、肝功能異常和胰臟酶上升。
8. 須審慎選擇量身定制的生酮飲食治療方案。
9. 不建議在 propofol 麻醉期間，執行靜脈型生酮飲食，須謹慎進行。
10. 開始靜脈型生酮飲食時及執行期間，應保持密切監測，並根據病人的臨床和營養情況進行調整。
11. 評估成效：是否維持最初腸道型生酮飲食控制癲癇發作的成效；對於 RSE 或 FIRES 的情況，應根據臨床癲癇發作和腦電圖

(electroencephalographically), 來評估治療的效果。

- 轉換至腸道營養須根據臨床和營養狀況而定，應盡早並在合適的情況下，開始少量腸道營養 (trophic feeds)。

兒童加護病房的經驗

林口長庚醫院在 2013 年 11 月開始第 1 例兒童使用靜脈型生酮飲食的個案，當時我們根據國外成人在急性期使用靜脈型生酮飲食，成功治療頑固型癲癇重積狀態的文獻[4,6]，發展和建立本院兒童靜脈型生酮飲食的流程，在急性期成功治療 1 位頑固型癲癇重積狀態的病童，並發表於國際期刊中[5]。這或許是之後在加護病房重症病童發生頑固型癲癇重積狀態，對藥物反應不好時，可以考慮的替代治療方式。

後續至 2021 年 1 月期間，總計有 11 位頑固型或超頑固型癲癇重積狀態(6 位男性)，接受靜脈型生酮飲食治療，年齡中位數為 8 歲 11 個月，治療日數中位數為 11.5 天，最長達 37 天，到達酮症中位數為 3 天，最長達 12 天，其中有 2 位病人於治療期間未達酮症，開始腸道生酮飲食灌食中位數為 5.5 天，體重減輕平均數為 2.4 ± 3.0 公斤。共 8 位病人(72%)癲癇發作次數減少 50%以上(包括完全沒有發作)，出院服用抗癲癇藥數量中位數為 4 種(4 分位距，4 及 5 種)[10]。

治療期間有 5 位病人(45%)發生高澱粉血症(102 至 176 U/L)，4 位病人(36%)出現嚴重酸中($\text{HCO}_3^- < 17 \text{ mmol/L}$)，3 位病人(27%)發生重度高三酸甘油酯血症(745 至 1065 mg/dL)，2 位病人(18%)出現低血糖症($< 50 \text{ mg/dL}$)，在調降生酮比例、降低靜脈脂肪乳劑輸注量或停止靜脈型生酮飲食後可自行恢復正常[10]。

靜脈型生酮飲食流程

林口長庚靜脈型生酮飲食流程(表一)，主要原則是先禁碳水化合物，並給予部分的脫水以促進體內酮體生成，根據理想體重給予 60-70%的每日熱量需求。我們的 protocol 第 1-2 天給予 1/3 量 70%的每日熱量需求，採 4:1 的比例(只使用脂肪乳劑

和胺基酸靜脈輸注液)，第 3-4 天給予 2/3 量 70%的每日熱量需求，並依據血糖數值給於少量的葡萄糖溶液，第 5 天之後給予 3/3 量 70%的每日熱量需求，此外，建議補充肉鹼。當腸道可灌食的情況下，盡快開始腸道型生酮飲食[5,11]。

臨床照護上，任何會造成體內高血糖的狀態盡可能予以排除，例如：避免使用葡萄糖點滴或含糖藥物。此外，某些藥物也會導致體內高血糖狀態，如：類固醇、pentobarbital(此藥需稀釋於葡萄糖溶液中)。若病童發生敗血症、胰臟炎或自律神經失調也可能會導致體內高血糖狀態。我們的治療方針建議前 2 天使用無葡萄糖溶液，第 3 天如果病人的血糖大於 150 mg/dL，將 5%葡萄糖點滴調整為無糖溶液，以避免延緩體內酮性狀態的產生，和靜脈型生酮飲食的啟動[5]。

靜脈型生酮飲食可能導致肝臟酵素、血脂和胰臟酶濃度的短暫上升，這些變化通常會在停止靜脈注射生酮飲食後回復正常。一份提及靜脈生酮飲食安全性的研究報告顯示，10 個病人中只有 1 個病人有肝臟酵素輕度升高，而此現象會自發性改善，無需任何的治療處置。

另 1 篇研究顯示除非三酸甘油酯上升超過 1000 mg/dL，仍可持續靜脈生酮飲食治療，此時，補充肉鹼可能有助於改善高三酸甘油酯血症[6,7]。而更嚴重的副作用如胰臟炎、持續性代謝性酸中毒和心肌病曾被報導過，有些學者建議，在兒童癲癇重積狀態的治療應避免同時使用 propofol 和生酮飲食[6]，我們的治療方針建議脂肪乳劑輸注 16 小時，另 8 小時輸注無葡萄糖溶液取代水分補充，於每日 4-6 小時的無脂肪乳劑輸注間隔，檢驗血清三酸甘油酯，可及早發現並避免發生高三酸甘油酯血症和脂肪超載症候群(fat overload syndrome)。

結論

在癲癇急性發作且腸道功能異常的情況下，可考慮使用靜脈型生酮飲食，建議應於加護病房內開始，並逐步調整達到盡可能高的脂肪比例，和較低的併發症，過程中須持續密切監測臨床及營養狀況，同時評估靜脈型生酮飲食的風險及成效。若腸道功能穩定，應儘快開始腸道營養。

表一：靜脈型生酮飲食介入流程說明[10]

18 歲男性，身高 162 公分，體重 54.5 公斤

治療前評估禁忌症

尿液有機酸檢查(urine organic acid analysis)

血液游離和總肉鹼檢測(free and total carnitine detection)

串聯質譜儀代謝檢測(tandem mass analysis of metabolites)

紫質症(porphyrin, δ -Aminolevulinic acid and coproporphyrin)**營養評估及計畫**

每日估計熱量需要量(estimated energy requirement*)

基礎代謝率(basal metabolic rate)= 16.25×54.4 [體重(kg)] + 1.372×162 [身高(cm)] + 515.5 = 1621.7 大卡/天每日總熱量消耗量(total energy expenditure)=基礎代謝率 \times 1.2 (活動因子^a) = 1946 大卡/天

| 靜脈營養輸液 | 容積 (毫升) | 輸注速率 (毫升/小時) | 三大營養素重量 | | 熱量 (大卡) | 生酮比例 (keto-ratio ^b) |
|--|--------------|-----------------|------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| | | | (公克/天) | (公克/ 公斤體重) | | |
| 第 1-2 天 454 大卡/天(1/3 x 70% 每日總熱量消耗量) | | | | | | |
| 斯莫脂肪靜脈輸注液 ^c | 206.5 | 10.3 | 脂肪 41.3 | 0.76 | 413 | 2.66 |
| | | | 碳水化合物 5.2 | 0.09 | | |
| 4% 阿米若靜脈輸注液 ^d | 258 | 12.9 | 胺基酸 10.3 | 0.19 | 41.3 | |
| 0% 葡萄糖注射液 | 0 | 0 | 碳水化合物 0 | | 0 | |
| 總量 | 464.5 | | | | 454.3 | |
| 第 3-4 天 908 大卡/天(2/3 x 70% 每日總熱量消耗量) | | | | | | |
| 斯莫脂肪靜脈輸注液 ^c | 413 | 20.6 | 脂肪 82.6 | 1.51 | 826 | 2.67 |
| | | | 碳水化合物 10.3 | 0.19 | | |
| 4% 阿米若靜脈輸注液 ^d | 516 | 25.8 | 胺基酸 20.6 | 0.38 | 82.5 | |
| 0% 葡萄糖注射液 | 0 | 0 | 碳水化合物 0 | | 0 | |
| 總量 | 929 | | | | 908.5 | |
| 第 5 天(後)1362 大卡/天(3/3 x 70% 每日總熱量消耗量) | | | | | | |
| 斯莫脂肪靜脈輸注液 ^c | 618 | 30.9 | 脂肪 123.6 | 2.27 | 1236 | 2.66 |
| | | | 碳水化合物 15.5 | 0.28 | | |
| 4% 阿米若靜脈輸注液 ^d | 774 | 38.7 | 胺基酸 30.9 | 0.56 | 123.8 | |
| 0% 葡萄糖注射液 | 0 | 0 | 碳水化合物 0 | | 0 | |
| 總量 | 1392 | | | | 1359.8 | |

* 採用 Schofield equation 估計基礎代謝率

^a 由於使用麻醉劑和鎮定劑的狀況下，活動因子以臥床休息計算^b 生酮比例(keto-ratio)為 脂肪(公克) ÷ [胺基酸(公克)+碳水化合物(公克)]^c 斯莫脂肪靜脈輸注液(SMOFlipid® 20% emulsion)每 100 毫升含精煉大豆油 6 公克、中鏈三酸甘油酯 6 公克、精煉橄欖油 5 公克、魚油 3 公克和甘油 2.5 公克^d 10% 阿米若靜脈輸注液(Aminosteril Infant)配製，添加維生素及礦物質(維生素 A、D、E、K、B1、B2、B3、B5、B6、B7、B9、B12 和 C；鈉、鉀、鎂、鈣、磷和氯)**聲 明**

本研究的利益衝突：無。知情同意：無。受試者權益：無人體或動物實驗。

參考文獻

- Gasior M, Rogawski MA, Hartman AL. Neuroprotective and disease-modifying effects

- of the ketogenic diet. *Behav Pharmacol* 2006; 17:431-9.
2. Rho JM, Boison D. The metabolic basis of epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2022;18:333-47.
 3. Thakur KT, Probasco JC, Hocker SE, et al. Ketogenic diet for adults in super-refractory status epilepticus. *Neurology* 2014;82:665-70.
 4. Strzelczyk A, Reif PS, Bauer S, et al. Intravenous initiation and maintenance of ketogenic diet: Proof of concept in super-refractory status epilepticus. *Seizure* 2013;22: 581-3.
 5. Lin JJ, Lin KL, Chan OW, et al. Intravenous ketogenic diet therapy for treatment of the acute stage of super-refractory status epilepticus in a pediatric patient. *Pediatr Neurol* 2015;52:442-5.
 6. Jung DE, Kang HC, Lee JS, et al. Safety and role of ketogenic parenteral nutrition for intractable childhood epilepsy. *Brain Dev* 2012;34:620-4.
 7. Cobo NH, Sankar R, Murata KK, et al. The ketogenic diet as broad-spectrum treatment for super-refractory pediatric status epilepticus: Challenges in implementation in the pediatric and neonatal intensive care units. *J Child Neurol* 2015;30:259-66.
 8. Kossoff EH. Intravenous ketogenic diet: Guidelines for ketogenic parenteral therapy. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:7.
 9. van der Louw E, Aldaz V, Harvey J, et al. Optimal clinical management of children receiving ketogenic parenteral nutrition: A clinical practice guide. *Dev Med Child Neurol* 2020;62:48-56.
 10. 黃婉苓、林佩燁、林建志等：靜脈型生酮飲食治療頑固型癲癇重積狀態之回溯性研究。台灣營養學會雜誌 2021;45:141-50。
 11. Lin KL, Lin JJ, Wang HS. Application of ketogenic diets for pediatric neurocritical care. *Biomed J* 2020;43:218-25.

Intravenous Ketogenic Diet for Neurological Disorders

Wan-Ling Huang¹, Jainn-Jim Lin^{2,3,4}, Kuang-Lin Lin^{3,4}, Huei-Shyong Wang^{3,4}

Abstract: The ketogenic diet is a low-carbohydrate, high-fat and moderate-protein diet, mostly in the form of enteral nutrition. Currently, the ketogenic diet may provide therapeutic benefits to patients with neurological problems by effectively controlling pro-oxidant processes and the balance between pro-excitatory and inhibitory neurotransmitters, as well as modulating inflammation or altering the composition of the gut microbiome. We now know that the ketogenic diet may have potential therapeutic benefits for epilepsy, depression, migraines, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. However, in acute situations where food cannot be eaten, ketogenic diet therapy can be performed parenterally, that is, intravenous ketogenic diet. But intravenous ketogenic diet can only be started in the intensive care unit. Intravenous ketogenic diet nutrition needs to be started gradually to achieve the highest possible ratio while minimizing the level of complications. In addition to traditional disease treatment, intravenous ketogenic diet can also be used to treat refractory epileptic seizures and acquired severe acute brain lesions. This article will focus on the principles of using the intravenous ketogenic diet, selection of indications, monitoring of complications, notice and clinical care experience.

Key Word: intravenous, ketogenic diet, pediatric intensive care unit, neurologic disease

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:572-7) DOI:10.6320/FJM.202409_28(5).0009

¹Department of Nutritional Therapy; ²Division of Pediatric Critical Care and Pediatric Neurocritical Care Center; ³Division of Pediatric Neurology, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan; ⁴Study Group for Intensive and Integrated Care of Pediatric Central Nervous System (iCNS Group)

Address correspondence to: Jainn-Jim Lin, Division of Pediatric Critical Care and Pediatric Neurocritical Care Center, Linkou Chang Gung Memorial Hospital, No. 5, Fu-Hsing St., Kwei-Shan, Taoyuan, Taiwan. E-mail: lin0227@adm.cgmh.org.tw