

## 生酮飲食的廣泛應用及精準醫療

林光麟 王輝雄

**摘要：**生酮飲食最著名的療效是治療難治性癲癇。事實上，隨著使用經驗的累積和對其作用機制的科學研究，已經證明生酮飲食可以應用於治療或控制各種其他疾病和優化生理狀況。像是葡萄糖運輸蛋白 1 缺乏症(glucose transporter 1 deficiency syndrome)這樣的疾病，因為是葡萄糖在血腦屏障的運輸缺陷，所以是生酮飲食治療的典型例子。此外，根據能量利用模式，其他各種情況也被認為可借助生酮飲食進行輔助治療，包括腦部膠質瘤、肥胖和體重控制，以及運動生理學應用等，都有許多科學研究的支持。通過提供不同的體內能源選擇，生酮飲食在治療或改善其他疾病方面，具有顯著的潛力。然而，在使用之前，了解潛在的副作用或禁忌症，並遵循規律且安全的實施，對於建立生酮飲食的最佳治療效果至關重要。

**關鍵詞：**生酮飲食，癲癇，腦部膠質惡性腫瘤，肥胖及體重控制，運動

(台灣醫學 Formosan J Med 2024;28:578-84) DOI:10.6320/FJM.202409\_28(5).0010

### 前言

生酮飲食是一種高脂肪、適當的蛋白質、低碳水化合物飲食，用於治療難治性癲癇，或對於癲癇藥物不耐的病人。追溯歷史，可發現早在聖經時代就有記載使用禁食治療抽搐，並在中世紀再度被提及。然而，對生酮飲食的科學性報導，可追溯到1911年的法國，同時期美國醫師 Conklin 也治療了數百名病人，當時的理論基礎仍涉及到斷食。1921年，美國的 Wilder 醫師根據 Woodyatt 提出的禁食，及低碳水化合物飲食會產生酮體的理論，首次提出「生酮飲食」這個名詞，強調飲食中產生酮體可治療癲癇。

生酮飲食對癲癇的治療效果，經過一個世紀的驗證已經非常確定，但其作用機轉仍存在許多待解決，且需要科學證明的問題[1-3]。生酮飲食可能的作用機轉包括：

- 一. 改變腦部代謝能量的本質和程度，導致腦的興奮度變化。
- 二. 改變腦細胞的性質，降低細胞的癲癇放電能力。
- 三. 改變神經傳導物質的功能和突觸傳遞，進而調整細胞的興奮和抑制的平衡機制。
- 四. 改變血液中的神經調節因子的循環。

五. 透過改變腦細胞周圍的環境，降低細胞的興奮度。

基於臨床觀察，幾乎所有能產生酮體，或降低血糖的特殊飲食，都具有抗癲癇效果，因此，只要能維持一定酮體生成，無論食物成分如何，都可被視為合適的生酮飲食[4]。

不可否認的是，透過提供體內不同的能源選擇，生酮飲食可能還有潛力用於治療或改善其他疾病。然而，在使用之前，必須深入了解其副作用或禁忌症。執行者和使用者必須保持規律使用，確保建立安全的生酮體內環境，以實現最佳治療效果。

### 生酮飲食在腦部惡性腫瘤的角色

惡性腦瘤是成人罹患率和死亡率的災難性疾病，同時也是兒童癌症死亡的第二主因。這些腫瘤通常缺乏明確的邊界，全面手術切除可能極其困難。由於惡性腦瘤具有天生的異質性和遺傳不穩定性，它們通常對治療產生抗性。即使在手術、放射線治療和化療後，這些腫瘤往往還會復發。因此，死亡率和平均生存年限的短暫是難以避免的。提高惡性腦瘤病人的存活率需要設計新的治療方式，特別是那些能夠增強現有治療方法，和/或限制腫瘤生長的治療方式。基於癌細胞代謝不平衡的機制，

長庚醫療財團法人林口長庚紀念醫院兒童神經科

通訊作者聯絡處：林光麟，林口長庚紀念醫院 兒童內科部，桃園市龜山區復興街 5 號。E-mail: lincgh@cgmh.org.tw

生酮飲食已被證明能有效抑制惡性腫瘤的生長[5,6]。

限制熱量的生酮飲食，是一種針對多形性膠質母細胞瘤病人的新型輔助療法。這種生酮飲食基於諾貝爾獎得主奧托·瓦爾堡的理論(Otto Warburg's theory)，該理論關於癌細胞異常代謝的特徵。在1924年，瓦爾堡發現癌細胞通過高速無氧呼吸，或糖酵解在細胞質中生成三磷酸腺苷(ATP)。這種主要依賴葡萄糖非氧化分解，來產生能量的現象，現在被稱為「瓦爾堡效應」(Warburg effects)。

報告指出，參與糖解作用和將糖解運輸至腫瘤細胞粒線體的基因失調，以及粒線體本身的變化，都可能是代謝失調的結果。代謝失調也可能是p53缺失和隨後Akt(絲氨酸-蘇氨酸蛋白激酶)上調的結果，這可能導致過度產生ATP。由於這些或其他機制，所有癌症都存在代謝失調和未受調節的能量產生，因此利用這一特徵的治療，可能比單獨的標靶治療產生更廣泛的影響。生酮飲食改變細胞代謝，因此可能對整體腫瘤生長產生廣泛的影響[7-9]。

Seyfried 首次報告，生酮飲食作為惡性神經膠質質替代療法的有效性。基本假設是正常大腦能夠有效利用酮體作為能源，而腫瘤細胞則不能。Zhou 等人通過，使用同基因CT-2A和異種移植U87腦腫瘤模型表明，足以導致血糖下降的熱量限制，也顯著提高了存活率。

在1995年，Nebeling 等人報告了第1例接受生酮飲食治療的惡性腦腫瘤病例。近年來，生酮飲食已在全球多個醫療中心，用於復發性惡性腦瘤的輔助治療的臨床試驗中取得成功。結果顯示，生酮飲食對腫瘤生長具有良好的效果[10-14]。因此，生酮飲食可有效控制腫瘤生長，並提高無惡化存活期。然而，目前仍缺乏大型的試驗，所以在治療這方面的疾病應用，還是需要臨床醫師，考慮病患個人狀況，小心使用。

## 生酮飲食與減重

我們了解到減肥是由於熱量平衡的負向結果，而熱量平衡的負值越大，體重減輕的速度就越快。按照這個邏輯，完全禁食似乎應該是最快的減肥方法，但由於以下兩個原因，這是不切實際的：(1)它

會導致極度的飢餓感；(2)這可能導致去脂體重(lead body mass)的損失，也就是造成肌肉減少的風險，對病人可能不安全。因此，為了達到最佳的減肥效果，必須透過減少脂肪量的方式進行。

在2012年，義大利羅馬拉斯皮恩薩大學Surgery Paride Stefanini 醫院的臨床營養部門，Cappello 等人發表了一項研究，超過19,000名病人接受了生酮腸內營養治療，體重迅速減輕了10%，其中57%是脂肪量。該治療安全、快速、價格低廉，並在1年的追蹤中取得了良好的效果，體重維持穩定[15]。

另一項研究，來自西班牙馬德里格雷戈里奧馬拉農醫院的肥胖中心，Moreno 等人於2014年在《Endocrine》雜誌上發表。他們研究了使用非常低熱量的生酮飲食治療肥胖的27名病人，與使用標準低熱量飲食治療的26名病人進行比較。研究結果顯示，非常低熱量的生酮飲食對肌肉幾乎沒有影響，並且耐受性良好，副作用中等且短暫。在1年的追蹤中，非常低熱量的生酮飲食組中，大多數病人體重減少了初始體重的10%以上，並保持了良好的肌肉量[16]。

在2010年，來自挪威運動科學學校的Jabekk 等人發表了一項研究，16名過重婦女接受了10週的抗阻力訓練，發現使用生酮飲食可以減少身體脂肪，同時保留肌肉成分。與常規飲食相比，生酮飲食結合抗阻力訓練，可以減少體內脂肪，但對肌肉量的改變不明顯[17]。

2016年，義大利的Merra 等人進行了一項雙盲試驗，旨在比較極低熱量的生酮飲食，搭配胺基酸補充及乳清蛋白，與單純的極低熱量飲食對於減重時肌肉保持的影響。研究結果發現，在極低熱量生酮飲食，搭配胺基酸補充及乳清蛋白的組別(n=18)中，病人在減重的同時，並未減少肌肉量，有助於預防肌少症的風險。

研究作者解釋指出，乳清蛋白可能透過腸促胰島素的介導，產生部分降低血糖的效果。乳清蛋白的作用，似乎在綜合肌肉蛋白質的代謝機制中扮演著重要的角色。從不同研究的結果來看，蛋白質品質對於瘦體重反應，在阻力訓練中是一個重要的決定因素。因此，我們可以假設在體重減輕後，蛋白質的生物學價值，在構成性的過程中起了關鍵作用。相比之下，這並未在血脂和脂蛋白、血壓以及

血管功能等方面，產生明顯的效果[18]。

生酮飲食已漸受到重視，成為有效過重肥胖者的潛在治療方法。這種飲食的代謝轉變可能導致體重減輕，因為身體利用儲存的脂肪作為能源。此外，生酮飲食在控制食慾和促進飽足感方面，顯示出潛在效果，有助於限制熱量攝入。然而，考慮以生酮飲食治療超重的個體，應在適當的醫學監督下進行。由於生酮狀態的複雜性和潛在的副作用，需要仔細監控，並應在醫療專業人員的指導下進行飲食的制定，以確保在實現可持續的減重目標方面，既安全又有效[19]。

### 運動健身時使用生酮飲食有好處嗎？

韓國的 Rhyu 等研究人員，對跆拳道選手使用生酮飲食，對氧化壓力和抗氧化能力標誌的影響進行了研究。他們發現，進行了 3 週的熱量限制和運動減重會增加氧化壓力，而生酮飲食可以避免這種副作用。生酮飲食還能夠提高血液的抗氧化能力。另外，美國的 Hyatt 等研究人員通過動物實驗發現，相較於相同熱量的西方飲食，齧齒動物在抗阻力訓練時，生酮飲食能夠改善粒線體的適應功能[20]。

劇烈運動可能導致肌肉疼痛和損傷，而這種運動引起的組織損傷，會引發細胞因子參與發炎反應。研究報告顯示，生酮飲食通過增加脂聯素 (adiponectin) 的濃度，導致 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 和 IL-10 等細胞激素，一般為發炎誘導分子的減少，這減弱了整體的發炎反應。另外，Rhyu 等人的另一項研究發現，生酮飲食有助於提升重量級運動員，如跆拳道選手的有氧代謝能力和耐疲勞能力，同時具有抗發炎的效果[21-23]。

### 生酮飲食為什麼可以治療免疫性腦炎合併癲癇？

生酮飲食已被確立為治療難治性癲癇，包括一些發炎誘發的癲癇性腦病變的有效療法。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 誘導的大鼠發燒模型中，研究人員 Dupuis 等發表在《Epilepsia》期刊的研究結果顯示，給予生酮飲食 14 天的動物，相較於對照組表現出更少的發燒和更低的促炎細胞因子濃

度。然而，生酮飲食大鼠的花生四烯酸 (arachidonic acid) 和長鏈 n-3 多元不飽和脂肪酸 (long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids, PUFA) 的循環濃度降低，這表明生酮飲食的抗發炎作用，可能不是由於抗發炎 PUFA 衍生物的增加。

至於生酮飲食對於抗神經元抗體引起的免疫性腦炎的治療，至今尚未有證據顯示，生酮飲食對自體免疫性腦炎有效。雖然可以建議用於自體免疫性腦炎，後天性腦損傷引起的嚴重癲癇治療，但它不能治療自體免疫性腦炎本身，而是治療由自體免疫性腦炎腦損傷引起的癲癇。值得注意的是，癲癇和癲癇發作是不同的概念。在自體免疫性腦炎中，由於腦水腫和抗體攻擊健康腦細胞，可能引發癲癇發作。因此，需要使用免疫抑制劑或免疫調節治療，來控制疾病[24,25]。

另外一個與免疫發炎反應相關的癲癇，發熱感染性癲癇症候群 (febrile infection-related epilepsy syndrome, FIRES)，早期生酮飲食得介入，已經被建議為治療的標準流程，顯示生酮飲食的某些機制，應可以調節免疫發炎反應，得以治療這類與發燒相關的難治性癲癇[26-31]。

### 生酮飲食的個人化治療

隨著精準醫療領域的不斷發展，營養研究目前對於生物標誌物的探討非常多。因為這可能可以使，選擇個人化飲食介入措施得到最大的成果。這些生物標記包括遺傳因素和動態因素，例如：生理標記、表現遺傳學和轉錄醫學、代謝醫學，以及微生物醫學。生物標記的使用在飲食反應中，具有特殊的臨床意義，可以為選擇和個人化治療提供風險效益分析。

對於生酮飲食，採用個人化的生活方式，將能夠最大限度地提高病人的治療效果和長期安全性。雖然長達 2 年的試驗已經證明生酮飲食對大多數人來說是有效且安全的，但在體重減輕、代謝變化和神經系統影響方面的治療反應程度因人而異。然而，許多這些變異尚未在生酮飲食的介入試驗中進行評估，這可能會誤導和迷惑消費者及其健康從業者。因此，在生酮飲食反應的遺傳變異和一般營養遺傳變異的臨床實施中，需要建立一個嚴格的變異

解釋架構。營養遺傳變異的科學驗證，將需要使用大樣本量、飲食方案的通用定義和病人分類等，以評估不同病人族群存在的反應異質性[32-34]。

## 結 論

生酮飲食在許多研究中，被提及為治療特定疾病的方法，例如癲癇和一些代謝性疾病。還有探討其在神經保護、發炎調節和體重管理等方面的應用。不可否認的是，借助提供體內不同能源選擇，生酮飲食可能還有許多潛力，可用於治療或改善其他疾病。

然而，使用生酮飲食之前需要仔細了解其可能的副作用和禁忌症。生酮飲食在初期可能出現腸胃不適等症狀。此外，患有特定疾病的人，例如胰島素依賴性糖尿病病人，可能需要謹慎應用。在實施生酮飲食時，定期監控身體狀態，包括血糖、脂質和其他生理指標，是非常重要的。最好在專業醫療人員的監督下進行，以確保生酮飲食的實施是安全的，並符合個體的需要。

總的來說，生酮飲食有一些潛在的好處，但在使用前，應該謹慎考慮其風險和禁忌症。與醫師或營養師討論，以確保你的健康狀況和需求，能夠得到適當的管理。

## 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

1. Wheless JW. History of the ketogenic diet. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):3-5.
2. Freeman JM, Vining EPG, Pillas DJ, et al. The efficacy of the ketogenic diet 1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998;102:1358-63.
3. Geyelin HR. Fasting as a method for treating epilepsy. *Med Rec* 1921;99:1037-9.
4. Masino SA, Rho JM. Mechanisms of Ketogenic Diet Action. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
5. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One* 2012;7:e36197.
6. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, et al. The ketogenic diet for the treatment of glioma: Insight from genetic profiling. *Epilepsy Res* 2012;100:327-37.
7. Seyfried TN, Marsh J, Shelton LM, et al. Is the restricted ketogenic diet a viable alternative to the standard of care for managing malignant brain cancer? *Epilepsy Res* 2012;100:310-26.
8. Seyfried TN, Flores R, Poff AM, et al. Metabolic therapy: A new paradigm for managing malignant brain cancer. *Cancer Lett* 2015;356:289-300.
9. Seyfried TN, Kiebish M, Mukherjee P, et al. Targeting energy metabolism in brain cancer with calorically restricted ketogenic diets. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 8):114-6.
10. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2014;117:125-31.
11. Maroon J, Bost J, Amos A, et al. Restricted calorie ketogenic diet for the treatment of glioblastoma multiforme. *J Child Neurol* 2013;28:1002-8.
12. Seyfried BT, Kiebish M, Marsh J, et al. Targeting energy metabolism in brain cancer through calorie restriction and the ketogenic diet. *J Cancer Res Ther* 2009;5(Suppl 1):S7-15.
13. Poff A, Koutnik AP, Egan KM, et al. Targeting the Warburg effect for cancer treatment: Ketogenic diets for management of glioma. *Semin Cancer Biol* 2019;56:135-48.
14. Thomas JG, Veznedaroglu E. Ketogenic diet for

- malignant gliomas: A review. *Curr Nutr Rep* 2020;9:258-63.
15. Cappello G, Franceschelli A, Cappello A, et al. Ketogenic enteral nutrition as a treatment for obesity: Short term and long term results from 19,000 patients. *Nutr Metab (Lond)* 2012;9:96.
  16. Moreno B, Bellido D, Sajoux I, et al. Comparison of a very low-calorie-ketogenic diet with a standard low-calorie diet in the treatment of obesity. *Endocrine* 2014;47:793-805.
  17. Jabekk PT, Moe IA, Meen HD, et al. Resistance training in overweight women on a ketogenic diet conserved lean body mass while reducing body fat. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:17.
  18. Merra G, Miranda R, Barrucco S, et al. Very-low-calorie ketogenic diet with aminoacid supplement versus very low restricted-calorie diet for preserving muscle mass during weight loss: A pilot double-blind study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:2613-21.
  19. Barrea L, Caprio M, Camajani E, et al. Ketogenic nutritional therapy (KeNuT)-A multi-step dietary model with meal replacements for the management of obesity and its related metabolic disorders: A consensus statement from the working group of the Club of the Italian Society of Endocrinology (SIE)-diet therapies in endocrinology and metabolism. *J Endocrinol Invest* 2024;47:487-500.
  20. Rhyu HS, Cho SY, Roh HT. The effects of ketogenic diet on oxidative stress and antioxidative capacity markers of Taekwondo athletes. *J Exerc Rehabil* 2014;10:362-6.
  21. Rhyu HS, Cho SY. The effect of weight loss by ketogenic diet on the body composition, performance-related physical fitness factors and cytokines of Taekwondo athletes. *J Exerc Rehabil* 2014;10:326-31.
  22. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115: 911-9.
  23. Lee YW, Shin KW, Paik IY, et al. Immunological impact of Taekwondo competitions. *Int J Sports Med* 2012;33:58-66.
  24. Dupuis N, Matagne A, Staelens L, et al. Antiepileptogenic and antiepileptogenic properties of brivaracetam in mature and immature rats. *Epilepsia* 2015;56:800-5.
  25. Dupuis N, Curatolo N, Benoist JF, et al. Ketogenic diet exhibits anti-inflammatory properties. *Epilepsia* 2015;56:e95-8.
  26. Peng P, Peng J, Yin F, et al. Ketogenic diet as a treatment for super-refractory status epilepticus in febrile infection-related epilepsy syndrome. *Front Neurol* 2019;10:423.
  27. Kramer U, Chi CS, Lin KL, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): Pathogenesis, treatment, and outcome: A multicenter study on 77 children. *Epilepsia* 2011; 52:1956-65.
  28. Wang HS, Lin KL. Ketogenic diet: An early option for epilepsy treatment, instead of a last choice only. *Biomed J* 2013;36:16-7.
  29. Lin KL, Lin JJ, Wang HS. Application of ketogenic diets for pediatric neurocritical care. *Biomed J* 2020;43:218-25.
  30. Koh S, Wirrell E, Vezzani A, et al. Proposal to optimize evaluation and treatment of Febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): A Report from FIRES workshop. *Epilepsia Open* 2021;6:62-72.
  31. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilena R, et al. International consensus recommendations for management of New Onset Refractory Status Epilepticus (NORSE) incl. Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome (FIRES): Statements and Supporting Evidence. *Epilepsia* 2022;63: 2840-64.
  32. Aronica L, Volek J, Poff A, et al. Genetic variants for personalised management of very low carbohydrate ketogenic diets. *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3:363-73.

33. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Auvin S, et al. Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International ketogenic diet Study Group. *Epilepsia Open* 2018;3:175-92.
34. Wang YS, Hsieh MY, Hung PC, et al. Medium-chain triglyceride ketogenic diet for drug-resistant epilepsy in Taiwan: A prospective study in a single center. *Neurology Asia* 2016;21:341-7.

# Extensive Use and Precision Medicine of Ketogenic Diets

Kuang-Lin Lin, Huei-Shyong Wang

**Abstract:** The most famous therapeutic effect of the ketogenic diet is the treatment of refractory epilepsy. In fact, with the accumulation of usage experience and scientific research on its mechanism of action, it has been proven that the ketogenic diet can be applied to treat or control various other diseases and optimize physiological conditions. Diseases such as Glucose Transporter type 1 deficiency syndrome, which is a typical example of ketogenic diet therapy due to the defect in glucose transport at the blood-brain barrier. In addition, based on energy utilization patterns, various other conditions are also considered to be amenable to adjunctive therapy with the ketogenic diet, including brain gliomas, obesity and weight control, and applications in exercise physiology, all supported by numerous scientific studies. By providing different options for intra-body energy, the ketogenic diet has significant potential in treating or improving other diseases. However, understanding potential side effects or contraindications is crucial before use. Following a regular and safe implementation is essential for establishing the best therapeutic effects of the ketogenic diet.

**Key Words:** ketogenic diets, epilepsy, brain glioma, obesity and weight control, exercise

(Full text in Chinese: Formosan J Med 2024;28:578-84) DOI:10.6320/FJM.202409\_28(5).0010

---

Division of Pediatric Neurology, Chang Gung Children's Hospital and Chang Gung Memorial Hospital, Chang Gung University College of Medicine, Taoyuan, Taiwan

Address correspondence to: Kuang-Lin Lin, Division of Pediatric Neurology, Chang Gung Children's Hospital, 5 Fu-Shin Street, Kwei-Shan, Taoyuan 333, Taiwan. E-mail: linegh@cgmh.org.tw