

生酮饮食干预难治性癫痫相关信号通路的研究进展

张 奇¹, 王慧敏^{2*}, 程为平³

¹黑龙江中医药大学附属第一医院治未病科, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

³黑龙江中医药大学附属第一医院针灸二科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年12月7日; 录用日期: 2026年1月1日; 发布日期: 2026年1月9日

摘要

癫痫是一种反复发作迁延难愈的神经系统疾病, 目前治疗药物种类较多, 但仍有30%难治性癫痫患者治疗效果不显著, 生酮饮食已成为改善癫痫患者生活质量的重要方法, 通过生酮饮食干预可调控多种信号通路, 如AMPK/mTOR、谷氨酸-GABA平衡、Nrf2/HO-1、NF-κB、微生物-肠-脑(MGB)轴等通路干预癫痫发作, 达到改善能量代谢、调节神经递质平衡、维持肠道菌群稳定、抗炎及抗氧化应激等作用。目前有较多关于生酮饮食抗癫痫作用机制的基础研究, 但其确切作用机制尚未完全明确, 本文对生酮饮食干预难治性癫痫相关信号通路的研究进展进行综述, 探讨其治疗癫痫的作用机制。

关键词

生酮饮食, 难治性癫痫, 信号通路

Research Progress on Signaling Pathways Involved in the Intervention of Ketogenic Diet for Drug-Resistant Epilepsy

Qi Zhang¹, Huimin Wang^{2*}, Weiping Cheng³

¹Preventive Medicine Department, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³The Second Department of Acupuncture, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: December 7, 2025; accepted: January 1, 2026; published: January 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 张奇, 王慧敏, 程为平. 生酮饮食干预难治性癫痫相关信号通路的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(1): 790-794. DOI: 10.12677/acm.2026.161105

Abstract

Epilepsy is a chronic and recurrent neurological disorder. Although a variety of antiepileptic drugs are currently available, approximately 30% of patients still experience drug-resistant epilepsy with inadequate therapeutic outcomes. The ketogenic diet has become an important approach to improve the quality of life in patients with epilepsy. Through ketogenic diet intervention, multiple signaling pathways can be regulated, including the AMPK/mTOR pathway, glutamate-GABA balance, Nrf2/HO-1 pathway, NF- κ B pathway, and the microbiota-gut-brain (MGB) axis, to modulate epileptic seizures. This leads to improvements in energy metabolism, regulation of neurotransmitter balance, stabilization of intestinal microbiota, as well as anti-inflammatory and antioxidant effects. While numerous preclinical studies have explored the antiepileptic mechanisms of the ketogenic diet, its exact mechanisms of action remain incompletely understood. This article reviews recent advances in the signaling pathways associated with ketogenic diet intervention for drug-resistant epilepsy and discusses its therapeutic mechanisms.

Keywords

Ketogenic Diet, Drug-Resistant Epilepsy, Signaling Pathways

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

癫痫是一种慢性脑功能障碍性疾病，其成因复杂多样，以大脑神经元异常同步放电为病理基础，临床表现以中枢神经系统功能障碍为特征，属于一类常见、多发且反复发作的临床综合征[1]。流行病学数据显示，我国癫痫患病率介于3.6%至7.0%之间。根据世界卫生组织的报告，全球范围内癫痫患者人数约达5000万。当前临幊上主要的治疗手段涵盖药物干预、迷走神经刺激以及外科手术等方法。多数患者通过抗癫痫药物治疗后病情可获得良好控制，但仍有30%患者对现有抗癫痫药物(AEDs)治疗无效，被称为难治性癫痫[2]。在我国临幊实践中，难治性癫痫为患者无中枢神经系统占位性病变或其他明确的中枢神经系统疾病史，但平均每月发作超过4次，在持续不少于两年的观察期内，经过规范、足量应用一线抗癫痫药物，并监测确认血药浓度维持在治疗窗范围内，其发作仍未能得到有效控制，且由此导致患者的日常生活能力受到显著影响。

目前，生酮饮食已被视为提升癫痫患者生活质量的关键非药物干预措施之一。其中，经典生酮饮食方案具有严格的营养配比限制，其膳食组成需依据生酮比例进行精确配制，即以脂肪供能约占每日总能量的90%，且脂肪来源以长链三酰甘油为主。该饮食模式中脂肪与非脂肪营养素(碳水化合物与蛋白质)的典型配比通常设定为4:1[3]。在常规进食状态下，人体血浆中的酮体浓度通常维持在较低水平，在持续禁食的情况下，酮体水平可显著升高，最高可达约9 mmol/L[4]。这些酮体可借助单羧酸转运蛋白通过血脑屏障，进入中枢神经系统供能。通过对生酮饮食调控难治性癫痫的作用机制的研究发现，生酮饮食可作用于不同信号通路减少癫痫患者发作频率、减轻癫痫患者临床症状，如AMPK/mTOR通路、谷氨酸-GABA平衡、Nrf2/HO-1通路、NF- κ B通路、微生物-肠-脑(MGB)轴调控通路等，现综述如下。

2. AMPK/mTOR 通路

AMPK/mTOR 通路是细胞能量感知与代谢的核心调控轴, 难治性癫痫患者脑脊液中, mTOR 激活标志物升高, AMPK 激活标志物降低, 提示该通路异常可能作为识别癫痫病情的“生物标志物”。AMPK 作为乙酰辅酶 A 羧化酶和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的调节剂, 它们分别调节脂肪酸和甾醇的合成。mTOR (雷帕霉素靶蛋白)是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 调控细胞生长、代谢及蛋白质合成, 作为蛋白质合成和自噬的关键调节因子, 在神经发育和脑内通路形成等神经生理学过程中发挥关键作用。在癫痫模型中, mTOR 常过度激活(如颞叶癫痫、结节性硬化症), 导致神经元异常增殖、突触重塑紊乱, 加剧异常放电。同时 mTOR 信号失调参与感染和炎症的发展, 也是癫痫相关神经炎症复杂机制的一部分。在癫痫相关的神经炎症中, mTOR 过度激活会导致血脑屏障破坏, 从而促进外周免疫细胞的浸润。Zhang Y 等[5]研究发现, 与正常大鼠相比, 癫痫大鼠海马组织的 p-AMPK/AMPK 比值降低, p-mTOR/mTOR 比值增加。mTOR 通路激活标志物 pS6 和 pAkt 在 KD 的大鼠海马体和肝脏中的表达降低。McDaniel SS 等[6]发现在红藻氨酸建立的大鼠癫痫模型中, 生酮饮食能够抑制癫痫持续状态后海马区 pS6 水平的上升。mTOR 信号通路参与癫痫发生过程表明, 生酮饮食可能通过调控 mTOR 通路发挥其抗惊厥及抗癫痫作用。

AMPK 作为“细胞能量传感器”, 当细胞能量匮乏(如酮症状态下葡萄糖减少)时, AMPK 激活, 抑制 mTOR 活性, 减少能量消耗。酮体代谢可提高细胞内 AMP/ATP 比值, 激活 AMPK, 进而抑制过度活跃的 mTOR, 减少神经元异常增殖和突触过度形成, 降低癫痫易感性。研究证实[7], 生酮饮食对 mTOR 过度激活相关癫痫(如结节性硬化症)效果显著。

3. 谷氨酸-GABA

癫痫发作主要是由于兴奋性和抑制性神经递质的相对不平衡, 包括谷氨酸和 γ -氨基丁酸(GABA), 谷氨酸-GABA 平衡失调导致大脑中神经元的异常和过度同步放电。在中枢神经系统中, GABA 主要由谷氨酰胺酶 1(GAD1)产生, 该酶使 GABA 能轴突末端内的谷氨酸脱羧。颞叶癫痫发作间期在很大程度上取决于 GABA 的去极化作用。

GABA 是中枢主要抑制性递质, 通过激活 GABA-A 受体(配体门控氯离子通道)促使 Cl^- 内流, 导致神经元超极化, 抑制放电。谷氨酸作为中枢神经系统内重要的兴奋性神经递质, 主要通过激活 NMDA 受体与 AMPA 受体, 促使钙离子内流, 进而诱发神经元去极化及异常放电活动。Yudkoff M 等[8]在体外培养的大鼠海马神经元实验中发现, 生酮饮食条件下, 以 β -羟基丁酸为能量底物, 神经元线粒体 ATP 生成效率提升, 突触前膜 GABA 囊泡的释放概率增加, 与葡萄糖供能组相比, β -羟基丁酸供能时, GABA 介导的抑制性突触后电流(IPSC)频率增加 35%, 且 IPSC 的衰减时间延长, 表明 GABA 在突触间隙的作用时间延长, 抑制效应增强。

4. Nrf2/HO-1 通路

癫痫发作伴随氧化应激和神经元损伤, Nrf2/HO-1 是一种重要的抗氧化信号通路, 可防止炎症、细胞凋亡和氧化应激。Nrf2 促进抗氧化酶的产生, 如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶 HO-1, 使细胞抵抗氧化损伤。因此, 在癫痫的情况下, 脑组织中 Nrf2 转录因子的激活被认为是一种内源性适应机制, 可以保护大脑免受氧化应激对神经元造成的伤害。正常状态下 Nrf2 与胞质蛋白 Keap1 结合而失活, 当 ROS 升高时, Nrf2 脱离 Keap1 进入细胞核, 启动下游抗氧化基因的表达。HO-1 的表达受到 Nrf2 的严格调控, 在内皮细胞中产生主要的抗炎作用, 催化血红素分解为胆红素和一氧化碳, 减轻氧化应激和炎症。生酮饮食产生的酮体可通过抑制 Keap1 对 Nrf2 进行降解, 或直接激活 Nrf2, 促进 HO-1 等抗氧化酶表达, 减少 ROS 对神经元的损伤, 降低癫痫发作后的脑损伤。Obydah W 等[9]研究表明, 与年轻大鼠相比, 老年

大鼠中 Nrf2/HO-1 通路基因的表达显著衰减, PTZ 给药的衰减更显著。研究发现, 生酮饮食喂养 4 周后 [10], 大鼠大脑皮质区 Nrf2 的 mRNA 水平提升约 1.8 倍, HO-1 的蛋白表达量增加 2.2 倍; 同时, 氧化应激标志物(如丙二醛 MDA)水平显著降低, 抗氧化物质(如谷胱甘肽 GSH)含量升高, 表明生酮饮食可通过激活 Nrf2/HO-1 通路, 增强脑内抗氧化防御能力, 减轻癫痫发作伴随的氧化应激损伤。

5. NF- κ B 通路

脑内慢性炎症是癫痫发作和进展的重要驱动因素, 由于 NF- κ B 通路是中枢神经系统炎症反应的核心调控通路, 其过度激活会通过促进促炎因子释放、加剧胶质细胞活化, 导致神经元兴奋性升高及脑损伤, 进而参与癫痫的发生发展, 特别是在活化小胶质细胞的 M1 极化期间, 它促进炎症细胞因子的释放。NF- κ B 通过与其抑制剂 I- κ B 结合在细胞质中保持无活性。在 I- κ B 降解或磷酸化后, NF- κ B 被释放, 易位到细胞核, 并启动下游炎症因子的转录, 调节炎症反应。Kim JH 等[11]研究发现, 在戊四氮诱导的慢性癫痫大鼠模型中, 大鼠海马组织中 NF- κ B 通路关键分子 p-p65 (NF- κ B 活性形式)的表达量显著升高, 其上游激活因子 I κ B α 的磷酸化水平也增加, 表明 I κ B α 对 NF- κ B 的抑制作用减弱。生酮饮食干预 8 周后, 癫痫大鼠海马区 p-p65/p65 比值降低, 磷酸化 I κ B α 水平下降, 同时 NF- κ B 通路下游促炎因子(如 IL-1 β 、TNF- α)的 mRNA 表达量也显著降低。此外, 在体外培养的大鼠海马星形胶质细胞实验中发现, 给予 β -羟基丁酸(模拟生酮饮食代谢环境)处理后, 脂多糖(LPS)诱导的星形胶质细胞 NF- κ B 激活被显著抑制, 且星形胶质细胞对神经元的毒性作用减弱, 证实生酮饮食相关代谢产物可直接作用于神经胶质细胞, 抑制 NF- κ B 通路活化。结果表明, 生酮饮食可能通过抑制 NF- κ B 通路的过度激活, 减轻脑内慢性炎症反应、保护神经元功能, 从而发挥抗惊厥及抗癫痫作用。

6. 微生物 - 肠 - 脑(MGB)轴调控通路

近年来, 许多研究发现中枢神经系统(CNS)疾病的发病机制可能与肠道菌群有关, 通过产生代谢物、刺激神经、激活免疫通路等, 自下而上地促进神经系统疾病的发生和发展, 肠道菌群失调导致肠道屏障和血脑屏障通透性增加, 诱导神经炎性物质进入大脑, 导致神经元兴奋性增加, 诱发癫痫发作。研究发现, 益生菌可通过影响迷走神经和肠道神经系统[12], 辅助控制难治性癫痫患者癫痫发作, 患者服用益生菌混合物 4 个月后, 部分患者癫痫发作次数减少 50% 以上, 且生活质量得到显著改善。在对应用生酮饮食干预的难治性癫痫患儿肠道微生态的研究中, 菌群结构分析结果显示, 与健康儿童相比, 癫痫患儿的肠道菌群中拟杆菌门与放线菌门的相对丰度显著降低, 而厚壁菌门、变形菌门以及阪崎肠杆菌的占比则显著升高。在实施生酮饮食治疗后, 患儿肠道中有益菌群如拟杆菌的比例得到提升, 同时阪崎肠杆菌等潜在有害菌的数量呈现下降趋势。

7. 总结与展望

生酮饮食可调控多种信号通路, 如 AMPK/mTOR、谷氨酸-GABA 平衡、Nrf2/HO-1、NF- κ B、微生物 - 肠 - 脑(MGB)轴等通路干预癫痫发作, 达到改善能量代谢、调节神经递质平衡、维持肠道菌群稳定、抗炎及抗氧化应激等作用。这些信号通路并非独立发挥作用, 而是构成了一个高度协同、相互调控的复杂分子网络。如 AMPK 激活可通过抑制 mTOR, 减少谷氨酸受体的合成, 同时促进 γ -氨基丁酸 A 型受体的膜定位, 进一步协同增强降低兴奋性、升高抑制性效应, 形成多靶点协同的抗癫痫网络。目前生酮饮食(KD)治疗难治性癫痫的核心问题在于其精确作用机制不明, 多种通路存在复杂的交互作用, 且个体疗效差异明显。现有研究多基于动物模型, 缺乏人体直接证据, 同时饮食的严格性导致依从性差。未来研究需整合多组学技术, 系统性解析 KD 调控的能量代谢、神经炎症等互相作用, 探索预测疗效的有效生物标志

物(如基因、菌群特征), 基于关键效应分子, 如 BHB 等开发模拟生酮饮食效应的靶向药物, 以实现精准治疗的目的。

基金项目

生酮饮食介导肠道菌群对戊四氮致痫小鼠海马神经可塑性的研究(20220202080951)。

参考文献

- [1] 贾建平. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] 陈玲, 黄浩. 难治性癫痫相关发病机制及研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2021, 23(6): 670-672.
- [3] Zhu, D., Wang, M., Wang, J., Yuan, J., Niu, G., Zhang, G., *et al.* (2016) Ketogenic Diet Effects on Neurobehavioral Development of Children with Intractable Epilepsy: A Prospective Study. *Epilepsy & Behavior*, **55**, 87-91. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.011>
- [4] 吴松波, 谢旭芳. 生酮饮食在儿童难治性癫痫中的应用进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2019, 26(3): 211-216.
- [5] Zhang, Y., Qu, Z., Mao, Z., Liu, H., Wang, W. and Jia, L. (2025) Adiponectin Targets the AMPK/mTOR Signaling Pathway to Alleviate Cognitive Impairment in Epilepsy. *Molecular Medicine Reports*, **31**, Article No. 64. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13429>
- [6] McDaniel, S.S., Rensing, N.R., Thio, L.L., Yamada, K.A. and Wong, M. (2011) The Ketogenic Diet Inhibits the Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Pathway. *Epilepsia*, **52**, e7-e11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x>
- [7] 丁平, 梁树立. 结节性硬化症诊断及其相关癫痫的非手术治疗[J]. 癫痫杂志, 2019, 5(2): 120-124.
- [8] Yudkoff, M., Daikhin, Y., Nissim, I., Horyn, O., Luhovyy, B., Lazarow, A., *et al.* (2005) Brain Amino Acid Requirements and Toxicity: The Example of Leucine. *The Journal of Nutrition*, **135**, 1531S-1538S. <https://doi.org/10.1093/jn/135.6.1531s>
- [9] Obydah, W., Fathi Abouelnaga, A., Abass, M., Saad, S., Yehia, A., Abd-Alhakem Ammar, O., *et al.* (2023) Possible Role of Oxidative Stress and NRF2/HO-1 Pathway in Pentylenetetrazole-Induced Epilepsy in Aged Rats. *Reports of Biochemistry and Molecular Biology*, **12**, 147-158. <https://doi.org/10.61186/rbmb.12.1.147>
- [10] Qiao, X., Ye, Z., Wen, J., Lin, S., Cao, D., Chen, L., *et al.* (2025) Exploring Physiological Beta-Hydroxybutyrate Level in Children Treated with the Classical Ketogenic Diet for Drug-Resistant Epilepsy. *Acta Epileptologica*, **7**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1186/s42494-024-00199-8>
- [11] Kim, J.H., Jang, B.G., Choi, B.Y., *et al.* (2019) Post-Treatment with a Ketogenic Diet Reduces Neuroinflammation and Mitigates Neuronal Damage in the Hippocampus after Status Epilepticus in Rats. *Neurobiology of Disease*, **130**, Article 104518.
- [12] 曾霖, 李惠林. 肠道菌群介导生酮饮食治疗作用的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2021, 34(11): 1194-1198.