

生酮饮食与高级别胶质瘤的研究进展

刘晓慧¹, 黄爽², 陈媛媛³

(1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院基础医学与肿瘤研究所, 浙江 杭州 310022; 3. 中山大学肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

摘要:高级别胶质瘤是一种恶性程度较高的神经胶质瘤,临床上常用的治疗方法以手术为主,术后予放疗辅助治疗。由于高级别胶质瘤呈浸润性生长,治疗效果欠佳。为了进一步提高治疗效果,许多研究者开始将生酮饮食应用于高级别胶质瘤治疗中。生酮饮食是通过减少肿瘤细胞对葡萄糖的吸收,降低氧化应激水平,增加机体对肿瘤细胞的免疫反应和减轻炎症来实现抗肿瘤的作用,这种作用在一系列细胞、动物实验及临床预试验中得到了证实。在高级别胶质瘤中,生酮饮食也被证实是可行且安全的,但仍存在一些问题需要解决,需要高度选择适应患者人群。

关键词:高级别胶质瘤;生酮饮食;能量代谢

中图分类号:R739.41 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2023)01-0061-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.01.B011

Progress on Ketogenic Diet and High-Grade Gliomas

LIU Xiao-hui¹, HUANG Shuang², CHEN Yuan-yuan³

(1. The Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang Cancer Hospital, Institute of Basic Medicine and Cancer (IBMC), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 3. Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract: High-grade glioma is a kind of glioma with a high degree of malignancy. Surgery and postoperative chemoradiotherapy is the main treatment for high-grade gliomas. However, due to the invasive growth nature, treatment is not always effective. The ketogenic diet is widely adapted for patients along with the treatment of high-grade glioma. Ketogenic diet can achieve adjuvant anti-tumor effect by reducing the tumor absorption of glucose, decreasing oxidative stress level, increasing the immune response and alleviating inflammation, which have been confirmed by large amount of laboratory studies and clinical pre-trials. Ketogenic diet is feasible and safe for high-grade glioma patients, but the adapting population need to be selected and there are still some problems to be solved.

Subject words: high-grade glioma; ketogenic diet; energy metabolism

高级别胶质瘤指 WHO 3/4 级的胶质瘤。高级别胶质瘤预后差,其中最常见胶质母细胞瘤标准治疗的 5 年生存率仅 8%~14%^[1],迫切需要找到新的有效治疗方法。高级别胶质瘤治疗方法为最大范围安全切除肿瘤及术后放疗,并根据患者的一般状态、分子病理和治疗需求等采用不同的综合治疗策略。高级别胶质瘤的高度异质性导致对单一治疗缺乏统一的敏感性,因此解决方案可能是多疗法联合。1930

年,学者奥托·海因里希·瓦尔堡提出的“瓦氏效应(Warburg effect)”理论^[2],认为癌细胞的生长速度远大于正常细胞,过快的生长使癌细胞处于一种缺氧状态,癌细胞的能量主要通过葡萄糖的无氧糖酵解提供。利用癌细胞与正常细胞的能量来源差别,引导细胞恢复正常有氧循环,可能达到切断癌细胞的能量供应、有效阻止癌细胞生长。因此,一些研究者开始把生酮饮食应用到高级别胶质瘤的治疗中。

生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种以高脂肪、适量蛋白、低碳水化合物为主的饮食,能让机体处于酮体作为主要能量来源的状态。1920 年 KD 首

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY597);东莞市科技特派员项目(20211800500322)

通信作者:陈媛媛, E-mail: chenyy@zjcc.org.cn

收稿日期:2022-10-11; **修回日期:**2022-12-19

先被用于抗癫痫^[3]。经典 KD 的脂肪含量是碳水化合物+蛋白质的 4 倍^[3]。正常组织可以通过分解糖、脂肪、蛋白质供能,肿瘤组织具有独特的代谢表型,依靠葡萄糖摄取和糖酵解供能^[2]。肿瘤细胞的增殖过程需消耗能量,KD 时碳水化合物含量极少,脂肪含量极高,可以在保证正常组织营养的情况下,使肿瘤细胞缺失糖类的能量来源而抑制其生长。与此同时,肝脏能够利用大量的脂肪酸生产酮体,使酮体替代葡萄糖成为大脑的主要燃料来源^[4]。KD 常通过监测血液或尿液中的总酮体水平评价其疗效。

1 生酮饮食抗肿瘤作用机制

目前研究发现 KD 通过减少人体葡萄糖摄取,抑制肿瘤代谢,发挥抗肿瘤作用^[5-6]。肿瘤细胞对葡萄糖具有依赖性。部分研究发现高血糖会增加动物和人类的肿瘤生长率^[7-9]。2016 年 Martuscello 等^[10]研究发现,低葡萄糖环境可以减缓神经胶质瘤细胞增殖和增加肿瘤细胞凋亡。KD 可减少葡萄糖供应,降低人体肿瘤对葡萄糖的吸收。

KD 抗肿瘤作用,除了通过抑制肿瘤代谢外,还通过降低肿瘤中氧化应激的基础水平发挥抗肿瘤作用^[11]。在许多癌症中,包括头颈部肿瘤、前列腺癌和肝癌,均存在线粒体 DNA 突变和缺失以及线粒体 DNA 编码蛋白的异常表达^[12-15]。功能异常的线粒体电子转运链(electronic transport chain,ETC)是癌细胞中活性氧(active oxygen species,ROS)产生的主要来源^[11]。ROS 不仅参与细胞凋亡、坏死,还可参与细胞间信号转导,影响基因表达,从而促进细胞的增殖分化,导致细胞凋亡减少或增殖过度而引发肿瘤^[16]。通常认为 ROS 致病原因因为氧化应激造成的氧化损伤,肿瘤的发生和发展与细胞应答氧化应激的不同反应密切相关^[17]。Stafford 等^[18]研究证明,KD 可以降低胶质瘤中 ROS 的产生并增强内源性抗氧化剂的表达。因此,KD 能通过降低肿瘤中氧化应激的基础水平发挥抗肿瘤作用。

KD 还可通过减轻炎症反应提高肿瘤的治疗疗效。KD 通过增加高级别胶质瘤小鼠肿瘤部位 CD4⁺ T 细胞的数量来降低肿瘤介导的 T 细胞抑制作用,以此来增加机体对肿瘤细胞的免疫反应,可能会增加高级别胶质瘤患者的治疗疗效^[19]。炎症会降低患

者的食欲,引发分解代谢,抑制骨骼肌的合成信号,直接或间接导致恶病质,严重影响生活质量^[20-21]。在胶质母细胞瘤小鼠模型中,饲喂热量受限的生酮饮食的小鼠大脑中 TNF- α 表达低于无限制的标准饮食饲喂的小鼠,表明 KD 可减轻炎症反应^[22]。

2 生酮饮食临床研究进展

1921 年 Wilder 医生采用 KD 治疗癫痫患者,在 20 世纪 20—30 年代,KD 被广泛使用,后因新抗癫痫药物的出现和营养师缺乏正规培训,KD 的使用大大减少^[23]。近年来,KD 在临床试验中被再次确定治疗癫痫有明显效果,成功应用于耐药性癫痫^[24]和儿童癫痫^[25]。由于肿瘤细胞的特殊代谢表型,研究者开始把 KD 应用到肿瘤患者中,发现其延长了各种晚期肿瘤患者中位生存期^[26];局部晚期肺癌和胰腺癌患者在接受放化疗的同时 KD 会增加放射敏感性,提高疗效^[27];在卵巢癌或子宫内膜癌的患者中,通过形成高 β -羟基丁酸代谢环境从而抑制肿瘤扩散^[28]。

2.1 生酮饮食在高级别胶质瘤中的临床前研究

近年来,KD 在高级别胶质瘤中也得到了广泛应用。一些研究者研究了 KD 在高级别胶质瘤动物模型中的疗效发现,KD 在高级别胶质瘤的动物模型中会延缓肿瘤的生长并提高生存率^[9,18,29],并且增强放射线对肿瘤的杀伤力^[30]。有关限制卡路里的 KD (restriction of the high fat/low carbohydrate ketogenic diet,R-KD)作为神经胶质瘤潜在疗法的报道。在胶质母细胞瘤小鼠模型中作为独立疗法给药时,R-KD 组小鼠的血糖水平低于正常饮食组,血糖水平与肿瘤生长呈正相关;R-KD 组小鼠肿瘤重量降低 48%。当与糖酵解抑制剂 2-脱氧-D-葡萄糖(2-deoxy-D-glucose,2-DG)联合使用时,R-KD 会产生有效的协同抗肿瘤作用,肿瘤重量降低 80%,但 R-KD 组的小鼠健康和活力更好。该研究结果说明,KD 饮食通过抑制糖酵解、减少肿瘤组织的能量供应起到抗肿瘤的作用^[31];而且 R-KD 还通过降低血浆胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1,IGF-1)水平,抑制其介导的肿瘤转移及肿瘤血管生成作用,进一步发挥抗肿瘤作用^[9]。这些研究结果均表明 KD 对高级别胶质瘤的生长具有抑制作用。

2.2 生酮饮食在高级别胶质瘤中的临床研究

临床研究也证实 KD 对高级别胶质瘤有抑制作用。1 例 38 岁的胶质母细胞瘤男性患者接受了 KD 联合标准治疗后 24 个月的随访显示,患者健康状况良好,没有明显神经功能缺损的临床症状,KPS 评分 100 分,且增强脑部 MRI 显示,三维直径上的肿瘤均减小了约 1.5 cm,磁共振波谱上的胆碱、肌酸和 N-乙酰天门冬氨酸的变化评估显示肿瘤灌注量小且代谢活性较低^[32]。2011 年发表的 1 例病例报道,1 例 65 岁女性多发灶胶质母细胞瘤患者接受了 R-KD 联合标准方案治疗,患者对饮食疗法耐受良好,经过 2 个月治疗,FDG-PET 和 MRI 图像中均未见肿瘤;但是,停止饮食疗法 10 周后,MRI 发现肿瘤复发^[33]。Panhans 等^[34]报道,8 例高级别胶质瘤患者接受了标准治疗联合 KD,在 120 d 内大多数患者酮体水平保持在 0.5 mM 以上,影像学也提示肿瘤得到控制,血管性水肿减少。

综上所述,KD 在高级别胶质瘤患者的临床治疗中有抑制肿瘤生长、消除脑水肿的疗效,但目前 KD 在高级别胶质瘤中应用较少,多为个案报道,期待未来大样本临床研究提供高级别证据。

2.3 生酮饮食与其他治疗在高级别胶质瘤中的研究

KD 结合其他治疗方法,也可提高高级别胶质瘤患者的治疗疗效。在小鼠实验中发现,KD 联合贝伐单抗治疗明显降低肿瘤生长,其存活时间显著性延长^[35]。1 例胶质母细胞瘤复发且使用贝伐单抗的患者在进行 KD 6~8 周后症状明显好转,肿瘤缩小,水肿消退,并在开始 KD 后生存了 20 个月^[36]。一项单臂 I 期临床实验,在标准治疗中加入 KD 联合二甲双胍,高级别胶质瘤患者的中位无进展生存期为 10 个月,中位总生存期分别为 21 个月,耐受性良好^[37]。因此,联合疗法是可行的,将来可以进行使用各种组合的临床试验。

3 生酮饮食在高级别胶质瘤患者中的可行性和存在问题

一项纳入 11 例初治的胶质母细胞瘤的临床研究中,未发生 III 级以上的不良反应,总生存期为 9.8~19.0 个月^[38],患者生活质量、神经功能保护良好,无损伤;KD 不良反应有便秘^[39]、高血钾症、低血

钠症、低血钙症^[40],总体不良反应级别为 I 级,安全可靠。体重、体质指数、脂肪量和胆固醇水平变化较小。

KD 虽然不良反应率低,但由于饮食限制太严格等原因,患者依从性差,大部分患者无法接受长时间 KD。一项研究中,12 例胶质母细胞瘤患者中只有 4 例坚持 KD 3 个月,3 例坚持 KD 12 个月^[34]。在 11 例多形性胶质母瘤患者的研究中,6 例患者(67%)完成研究(14 周)^[38]。另一项研究,6 例高级别神经胶质瘤的男性患者尝试 KD,仅 4 例完成 3 个月的研究^[39]。

4 生酮饮食禁忌证

与其他治疗一样,KD 存在禁忌证,不可广泛地应用。I 型糖尿病患者接受 KD 会增加糖尿病酮症酸中毒和低血糖症的风险^[41];怀孕女性使用 KD 会导致胎儿畸形^[42],哺乳期女性接受 KD 会增加哺乳期酮症酸中毒的风险;衰弱老年患者无法耐受 KD,会产生各种不良反应;一些罕见疾病如:肉碱缺乏、肉碱棕榈酰转移酶缺乏、肉碱酰基肉碱转位酶缺乏、线粒体脂肪酸 β -氧化紊乱和丙酮酸羧化酶缺乏是以生酮作用缺陷为特征的疾病,不可使用 KD^[43]。KD 可能会对恶性黑色素瘤和肾癌预后产生有害作用^[44];对于急性间歇性卟啉症患者,缺乏碳水化合物是导致疾病复发的常见因素,所以应该避免 KD^[45]。

5 总结和展望

在高级别胶质瘤原有的治疗基础上加入 KD 安全可行,并且在一些研究中证明可以抑制肿瘤生长、改善患者预后,但均为个案或样本量少,证据级别不高,且具体饮食配方和食用时间不一致,需进一步的前瞻性随机对照研究确认。

目前对于高级别胶质瘤的 KD 仍然存在较多问题尚未解决,例如何种饮食方式可以让患者接受且可以长期使用;何种 KD 配方是肿瘤患者适用且可产生最佳疗效的;有没有一种药物或者手段可以发挥同样效果,高效简单,高接受度。高级别胶质瘤有多种分子亚型,有证据表明 IDH 突变型胶质瘤在代谢上与 IDH 野生型胶质瘤不同^[46],是否存在胶质瘤患者的特殊亚群可从 KD 中获益更大;高级别胶质

瘤有多种治疗方法,KD 如何与目前高级别胶质瘤的治疗方法结合也是我们需要深入研究的方面。这些都需要未来更多的前瞻性研究来提供答案。

参考文献:

- [1] Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(5):459–466.
- [2] Warburg O. On the origin of cancer cells[J]. *Science*, 1956, 123(3191):309–314.
- [3] Lutas A, Yellen G. The ketogenic diet: metabolic influences on brain excitability and epilepsy[J]. *Trends Neurosci*, 2013, 36(1):32–40.
- [4] García-Rodríguez D, Giménez-Cassina A. Ketone bodies in the brain beyond fuel metabolism: from excitability to gene expression and cell signaling[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14:732120.
- [5] Vergati M, Krasniqi E, Monte GD, et al. Ketogenic diet and other dietary intervention strategies in the treatment of cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(12):1170–1185.
- [6] Seyfried TN, Flores R, Poff AM, et al. Metabolic therapy: a new paradigm for managing malignant brain cancer[J]. *Cancer Lett*, 2015, 356(2 Pt A):289–300.
- [7] Supabphol S, Seubwai W, Wongkham S, et al. High glucose: an emerging association between diabetes mellitus and cancer progression[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(9):1175–1193.
- [8] Jacobson S, Dahlqvist P, Johansson M, et al. Hyperglycemia as a risk factor in pancreatic cancer: a nested case-control study using prediagnostic blood glucose levels[J]. *Pancreatol*, 2021, 21(6):1112–1118.
- [9] Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi MM, et al. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer[J]. *Br J Cancer*, 2003, 89(7):1375–1382.
- [10] Martuscello RT, Vedam-Mai V, McCarthy DJ, et al. A supplemented high-fat low-carbohydrate diet for the treatment of glioblastoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(10):2482–2495.
- [11] Aykin-Burns N, Ahmad IM, Zhu Y, et al. Increased levels of superoxide and H₂O₂ mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation[J]. *Biochem J*, 2009, 418(1):29–37.
- [12] Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2002, 1:9.
- [13] Zhou S, Kachhap S, Sun W, et al. Frequency and phenotypic implications of mitochondrial DNA mutations in human squamous cell cancers of the head and neck[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(18):7540–7545.
- [14] Petros JA, Baumann AK, Ruiz-Pesini E, et al. mtDNA mutations increase tumorigenicity in prostate cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(3):719–724.
- [15] Nishikawa M, Nishiguchi S, Shiomi S, et al. Somatic mutation of mitochondrial DNA in cancerous and noncancerous liver tissue in individuals with hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5):1843–1845.
- [16] Moloney JN, Cotter TG. ROS signalling in the biology of cancer[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 80:50–64.
- [17] Fruehauf JP, Meyskens FL. Reactive oxygen species: a breath of life or death?[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(3):789–794.
- [18] Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, et al. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2010, 7:74.
- [19] Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL, et al. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):310.
- [20] Blum D, Omlin A, Baracos VE, et al. Cancer cachexia: a systematic literature review of items and domains associated with involuntary weight loss in cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 80(1):114–144.
- [21] Mcmillan DC. An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer[J]. *Proc Nutr Soc*, 2008, 67(3):257–262.
- [22] Mukherjee P, Augur ZM, Li M, et al. Therapeutic benefit of combining calorie-restricted ketogenic diet and glutamine targeting in late-stage experimental glioblastoma[J]. *Commun Biol*, 2019, 2:200.
- [23] Wheless JW. History of the ketogenic diet[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(Suppl 8):3–5.
- [24] Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, et al. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11(11):CD001903.
- [25] Lyons L, Schoeler NE, Langan D, et al. Use of ketogenic diet therapy in infants with epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(6):1261–1281.
- [26] Hagihara K, Kajimoto K, Osaga S, et al. Promising effect of a new ketogenic diet regimen in patients with advanced cancer[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5):1473.

- [27] Zahra A, Fath MA, Opat E, et al. Consuming a ketogenic diet while receiving radiation and chemotherapy for locally advanced lung cancer and pancreatic cancer: the university of iowa experience of two phase 1 clinical trials[J]. *Radiat Res*, 2017, 187(6):743–754.
- [28] Cohen CW, Fontaine KR, Arend RC, et al. A ketogenic diet reduces central obesity and serum insulin in women with ovarian or endometrial cancer[J]. *J Nutr*, 2018, 148(8): 1253–1260.
- [29] Maurer GD, Brucker DP, Bähr O, et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy [J]. *BMC Cancer*, 2011, 11:315.
- [30] Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36197.
- [31] Marsh J, Mukherjee P, Seyfried TN. Drug/diet synergy for managing malignant astrocytoma in mice: 2-deoxy-D-glucose and the restricted ketogenic diet[J]. *Nutr Metab*, 2008, 5:33.
- [32] Elsakka AMA, Bary MA, Abdelzaher E, et al. Management of glioblastoma multiforme in a patient treated with ketogenic metabolic therapy and modified standard of care: a 24-month follow-up[J]. *Front Nutr*, 2018, 5:20.
- [33] Zuccoli G, Marcello N, Pisanello A, et al. Metabolic management of glioblastoma multiforme using standard therapy together with a restricted ketogenic diet: case report[J]. *Nutr Metab*, 2010, 7:33.
- [34] Panhans CM, Gresham G, Amaral LJ, et al. Exploring the feasibility and effects of a ketogenic diet in patients with CNS malignancies: a retrospective case series[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:390.
- [35] Maeyama M, Tanaka K, Nishihara M, et al. Metabolic changes and anti-tumor effects of a ketogenic diet combined with anti-angiogenic therapy in a glioblastoma mouse model[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):79.
- [36] Klein P, Tyrlikova I, Zuccoli G, et al. Treatment of glioblastoma multiforme with “classic” 4:1 ketogenic diet total meal replacement[J]. *Cancer Metab*, 2020, 8(1):24.
- [37] Porper K, Shpatz Y, Plotkin L, et al. A phase I clinical trial of dose-escalated metabolic therapy combined with concomitant radiation therapy in high-grade glioma [J]. *J Neurooncol*, 2021, 153(3):487–496.
- [38] van der Louw EJTM, Olieman JF, van den Bemt PMLA, et al. Ketogenic diet treatment as adjuvant to standard treatment of glioblastoma multiforme: a feasibility and safety study [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11:1758835919853958.
- [39] Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, et al. The modified ketogenic diet in adults with glioblastoma: an evaluation of feasibility and deliverability within the national health service[J]. *Nutr Cancer*, 2018, 70(4):643–649.
- [40] Martin-McGill KJ, Marson AG, Tudur Smith C, et al. Ketogenic diets as an adjuvant therapy for glioblastoma (KEATING): a randomized, mixed methods, feasibility study[J]. *J Neurooncol*, 2020, 147(1):213–227.
- [41] Kanikarla-Marie P, Jain SK. Hyperketonemia and ketosis increase the risk of complications in type 1 diabetes[J]. *Free Radic Biol Med*, 2016, 95:268–277.
- [42] van der Louw EJ, Williams TJ, Henry-Barron BJ, et al. Ketogenic diet therapy for epilepsy during pregnancy: a case series[J]. *Seizure*, 2017, 45:198–201.
- [43] Watanabe M, Tuccinardi D, Ernesti I, et al. Scientific evidence underlying contraindications to the ketogenic diet: an update[J]. *Obes Rev*, 2020, 21(10):e13053.
- [44] Zick SM, Snyder D, Abrams DI. Pros and cons of dietary strategies popular among cancer patients [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2018, 32(11):542–547.
- [45] Storjord E, Dahl JA, Landsem A, et al. Lifestyle factors including diet and biochemical biomarkers in acute intermittent porphyria: results from a case-control study in northern Norway[J]. *Mol Genet Metab*, 2019, 128(3):254–270.
- [46] Parker SJ, Metallo CM. Metabolic consequences of oncogenic IDH mutations[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 152:54–62.