

李婷婷,张慧,张铭宸,等. 生酮饮食影响运动表现与疲劳恢复的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2023, 31(11): 1470-1478.
Li TT, Zhang H, Zhang MC, et al. Research progress on the influence of a ketogenic diet on athletic performance and fatigue recovery [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2023, 31(11): 1470-1478.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2023.11.011

生酮饮食影响运动表现与疲劳恢复的研究进展

李婷婷,张慧,张铭宸,王宏英,张萍萍,王孝文*,孙忠广*

(潍坊医学院康复医学院,山东 潍坊 261053)

【摘要】 生酮饮食可补充血酮,为骨骼肌供能,影响动物和人类的运动表现和疲劳恢复。本文发现生酮饮食通过轴突发芽和神经再支配使肌纤维由Ⅱb向Ⅱa转变,改善快肌线粒体的质量与功能,增加组蛋白乙酰转移酶以增强骨骼肌力量;并利用酮体供能,在慢肌中降低糖酵解、提升脂肪酸氧化的能力以提高运动耐力;减轻骨骼肌的内质网应激、氧化应激与炎症反应,保护机体免受损伤,可减少肌糖原的消耗与乳酸的积累,减轻运动后疲劳并促进恢复。本研究认为生酮饮食对机体产生的负面影响较低,能提升运动表现与加快疲劳恢复,可作为竞技运动与康复训练中的饮食方案。

【关键词】 生酮饮食;运动表现;疲劳恢复;骨骼肌力量;运动耐力

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2023) 11-1470-09

Research progress on the influence of a ketogenic diet on athletic performance and fatigue recovery

LI Tingting, ZHANG Hui, ZHANG Mingchen, WANG Hongying, ZHANG Pingping,
WANG Xiaowen*, SUN Zhongguang*

(School of Rehabilitation Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

Corresponding author: SUN Zhongguang. E-mail: sunzhongguang@outlook.com;

WANG Xiaowen. E-mail: wangxiaowen2003@126.com

【Abstract】 Ketogenic diet can supplement blood ketone, provide energy for skeletal muscle, and affect the athletic performance and recovery of animals and humans after fatigue. In this paper, it was found that ketogenic diet transformed muscle fibers from Ⅱb to Ⅱa through axonal germination and nerve reinnervation, improved the quality and function of mitochondria of fast muscle and increased histone acetyltransferase to enhance skeletal muscle strength. Using ketone body to provide energy, it can reduce glycolysis and improve the ability of fatty acid oxidation in slow muscle to improve exercise

【基金项目】 国家食品安全风险评估中心科研联合攻关计划项目(LH2022GG11),山东省自然科学基金青年项目(ZR2022QH094),2023 年山东省大学生创新创业训练计划项目(S202310438041S),2023 年潍坊医学院大学生创新创业训练计划项目(X2023041)。Funded by the National Food Safety Risk Assessment Center Scientific Research Joint Research Project(LH2022GG11), the National Natural Science Foundation of Shandong(ZR2022QH094), the Student Innovation and Entrepreneurship Training Program Project of Shandong Province in 2023(S202310438041S), the Student Innovation and Entrepreneurship Training Program Project of Weifang Medical University in 2023(X2023041)。

【作者简介】 李婷婷(1998—),女,硕士,初级康复治疗师,研究方向:营养与运动防治骨骼肌与心脏疾病机制的研究。

Email: tingtinglovestudy@163.com

【通信作者】 孙忠广(1991—),男,博士,讲师,研究方向:营养与运动防治心脏疾病机制的研究;Email: sunzhongguang@outlook.com;

王孝文(1968—),男,博士,副教授,主任医师,硕士生导师,研究方向:营养防治骨骼肌疾病机制的研究。

Email: wangxiaowen2003@126.com。

* 共同通信作者

endurance; It can reduce endoplasmic reticulum stress, oxidative stress and inflammatory reaction of skeletal muscle, protect the body from injury, reduce the consumption of muscle glycogen and the accumulation of lactic acid, reduce fatigue after exercise and promote recovery. It is considered that ketogenic diet has low negative effects on the body, can improve sports performance and accelerate fatigue recovery, and can be used as a diet scheme in competitive sports and rehabilitation training.

【Keywords】 ketogenic diet; athletic performance; fatigue recovery; muscle strength; exercise tolerance

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

生酮饮食(ketogenic diet, KD)是一种高脂肪、极低碳水化合物和适量蛋白质的饮食方案,常作为补充血酮的重要策略,为大脑、骨骼肌和心脏等高能量需求组织提供能量底物^[1]。在碳水化合物摄入减少时,机体葡萄糖的分解代谢受到抑制,不能提供充足的底物和酶,不足以进行三羧酸循环并产生能量。同时胰岛素分泌减少、肝脂肪动员加快,使脂肪酸氧化产生酮体,在线粒体内释放更多能量,进而降低运动时的糖酵解,保存肌糖原,此时饮食中的高脂肪可得到充分利用,造成营养酮症^[2]。骨骼肌对酮体有高亲和力,但一般状态下能量供应贡献率低于 5%,习惯性高脂肪的消耗可提升酮体对能量供应贡献度,在营养酮症状态最高可升至 72%^[2-3]。运动时酮体的利用率增加了 5 倍,肝生成酮体也随之增加造成运动酮症, KD 干预能为运动状态提供更充足的酮体,满足运动对酮体的需求^[3]。

KD 最早用来控制难治性癫痫,在治疗神经系统、内分泌系统和心血管系统的疾病中也卓有成效。近年来逐渐被健身塑形、竞技能力调节等领域关注,并在运动表现与运动疲劳恢复中也发挥一定调节作用^[4-6]。本文通过综述当前 KD 在运动表现与运动疲劳恢复中的动物与人类研究,分析 KD 的应用和作用机制,探讨其使用的安全性及现状,旨在为竞技运动与康复训练提供思路与方案。

1 运动表现

1.1 增强骨骼肌表现的动物实验及机制

KD 在机体中通过肌纤维类型的改变影响骨骼肌质量与力量,腓肠肌主要由 II b 型纤维组成,与常规饮食相比,长期 KD 使骨骼肌质量显著下降,由 II a 纤维组成的足底肌与比目鱼肌的质量却得到增加^[7-8]。骨骼肌的肌性部分主要由 I 型慢缩纤维(慢肌)和 II 型快缩纤维(快肌)两种肌纤维构成, II 型快缩纤维主要分为 II a 氧化型与 II b 酵解型两种^[9]。随着年龄的增长,骨骼肌纤维数量和纤维横

截面积的减小,导致骨骼肌质量下降,肌力降低^[7,10]。老年小鼠在 14 个月的长期喂养期间,常规饮食未引起纤维类型的转变,而 KD 可使 II b 型肌纤维下降, I 型、II a 型肌纤维显著增加,且长期 KD 的 I 型、II a 型平均纤维横截面积更高于短期,可见长期干预对骨骼肌质量与力量提高优于短期^[11]。KD 增加轴突发芽和神经再支配,使氧化型纤维保留,通过分析 $< 750 \mu\text{m}^2$ 的小纤维中的去神经支配分子标志物与乙酰胆碱受体亚基,发现年龄会增加去神经支配分子标志物和乙酰胆碱受体亚基的表达,也随 KD 的干预而增加,且长期 KD 明显优于短期。这表明神经元重塑会随增龄而增加,也因 KD 增加, II a 型肌纤维的神经再支配与骨骼肌质量的增加有关^[11]。Sonjak 等^[12]认为轴突发芽可以改善骨骼肌减少症的骨骼肌质量与功能,且增龄所致的骨骼肌功能的差异与神经再支配反应的稳健性有关^[13]。

短期 KD 改善快肌线粒体质量与功能,4 个月相对短期 KD 诱导腓肠肌中线粒体生物发生标志物线粒体转录因子 A 的表达及线粒体合成蛋白沉默信息调节蛋白 1(sirtuin 1, Sirt1)、Sirt3、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 alpha, PGC-1 α) 增加。PGC-1 α 是 KD 干预下提升骨骼肌质量与力量的关键基因, PGC-1 α 基因敲除小鼠出现明显的骨骼肌萎缩与运动受损^[11,14]。柠檬酸合酶(citrate synthase, CS)与骨骼肌力量相关,催化三羧酸循环第一步限速反应,是营养物质彻底氧化供能的关键酶,其活性通常代表线粒体功能^[15]。长期 KD 降低线粒体的基因表达与蛋白质合成速率,但并未影响 CS 的活性^[11]。不同时期 KD 均可上调 CS 的活性,电子传递链中氧化磷酸化相关蛋白质辅酶 Q1 β 复合体 8、泛素-细胞色素 C 还原酶核心蛋白 II、细胞色素 C 氧化酶 I 和腺嘌呤核苷三磷酸 5A (分别来自复合物 I、III、IV 和 V) 的水平升高,氧化代谢能力增强, KD 也提高了雄性大鼠腓肠肌中 CS

的活性和线粒体的功能^[11,16-17]。Zhou 等^[18]研究认为 KD 能上调老年小鼠后肢骨骼肌中标记线粒体酶 CS、复合物 I 和复合物 IV 的活性,防止了增龄相关的线粒体功能下降。Hyatt 等^[19]发现复合物 II 底物的腓肠肌线粒体耦合,对保持阻力训练的 KD 大鼠的呼吸控制更显著。

通过测量腓肠肌的蛋白质合成和水解标志物,发现即使短期 KD 中线粒体生物发生标志物水平增加,老年小鼠肌原纤维,线粒体和细胞质部分的蛋白质合成率也会降低,且总蛋白含量的增加并不显著^[11,20]。KD 增加胰岛素受体底物 1 水平,激活作为细胞生长调节因子的雷帕霉素靶蛋白 C1 信号通路,减弱蛋白质合成代谢。蛋白酶体的 3 个蛋白水解亚基($\beta 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\beta 5$)的腺嘌呤核苷三磷酸依赖性(20S 和 26S)活性随增龄而增加,长期 KD 使蛋白酶体降解略有减弱。自噬相关标志物微管相关蛋白 1 轻链 3B-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3B-II, LC3B-II)、LC3B-II/LC3B-I 值随增龄降低,萎缩相关蛋白叉头转录因子 O1 (forkhead box O1, FOXO1) 和 FOXO3A 随增龄升高,因短期 KD 影响微弱,难以使骨骼肌质量增加。Li 等^[21]发现生酮氨基酸通过自噬信号通路,恢复高脂肪损害的线粒体功能,增强运动表现。

研究发现 14 个月 KD 干预的老年小鼠前肢抓力高于常规组,有更强的骨骼肌力量,而 1 个月的短期干预却未能引起骨骼肌力量的增强,结果表明长期 KD 干预使蛋白乙酰转移酶 p300 的乙酰化升高,因此长期 KD 通过增加组蛋白乙酰转移酶以增强骨骼肌力量^[22]。小鼠骨骼肌特异性敲除 p300 对平均纤维横截面积影响较小,却降低骨骼肌收缩能力,导致握力迅速下降,甚至死亡^[23-24]。2 个月 KD 使中年雌性小鼠腓肠肌中 PGC-1 α 总蛋白与核蛋白升高,但未引起表达的差异,表明翻译后的乙酰化修饰起重要作用,分析显示乙酰化赖氨酸、 β -羟基丁酸赖氨酸和乙酰转移酶 p300 显著增加^[25]。

酮体是 KD 在耐力运动中提供的主要能源物质,在运动中被利用后显著降低。3 周 KD 喂养的小鼠每天经 60 min 运动后,血清 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyrate, β -OHB)显著降低,但经负重游泳时间和在体腓肠肌收缩实验结果分析发现,短期 KD 仅起到保留运动耐力的作用^[26]。常规饮食组的血酮在负重游泳后升高,而 KD 小鼠游泳前后血酮变化不大,可认为 KD 干预下的耐力运动主要以酮体

供能^[20]。对小鼠实施 8 周 KD 干预,使血清 β -OHB 上升,但力竭运动后显著下降,且达到力竭的时间长于常规组,证实 KD 造成小鼠酮症适应,利于耐力性运动中利用酮体供能^[27]。小鼠经 12 周 KD 结合运动干预后的血清 β -OHB 仅高于 KD 组,表明长期 KD 干预时的日常耐力训练也消耗酮体供能^[28]。

KD 使糖酵解关键酶转录表达下降,主要通过提升慢肌中脂肪酸氧化相关基因转录表达能力,造成酮症适应,有更强的脂肪运输、代谢与利用能力,进而促进运动耐力的增强^[29]。短期 KD 摄入碳水化合物比例低,率先引起糖酵解的下降,4 周 KD 仅使小鼠骨骼肌中糖酵解关键酶己糖激酶 2 (hexokinase 2, Hk2)、丙酮酸激酶 (pyruvate kinase, Pk) 与琥珀酰辅酶 A 转移酶 (succinyl-CoA, Scot) 表达降低,未引起脂肪酸摄取与氧化的相关酶改变^[28]。随着干预时间延长,逐步增强了脂肪酸氧化,并在慢肌中表现显著,8 周 KD 组游离脂肪酸与甘油三酯水平高于常规饮食组,经耐力运动后浓度降低,运动增加了脂肪利用,延长小鼠达到力竭时间,9 周 KD 增加了比目鱼肌中脂肪酸氧化基因肉碱棕榈酰转移酶 1A、羟基酰基辅酶 A 脱氢酶 (hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, HADH) 表达,但腓肠肌中变化不显著^[27,30]。长期 KD 使脂肪酸氧化升高更显著,有更强的运动耐力,12 周干预使 Pk 与 Scot 表达下降,脂肪酸摄取的分化簇 36 (cluster of differentiation 36, Cd36) 和 Hadh 升高,14 个月 KD 干预使老年小鼠游离脂肪酸水平较常规饮食高,悬挂实验总时间延长,运动耐力增强^[22,28]。

比目鱼肌属于慢肌, I 型肌纤维占 60% 以上,以其显著抗疲劳特性在耐力性运动中发挥作用^[31]。在 KD 的干预下,比目鱼肌中促进酮体分解的限速酶羟基丁酸脱氢酶的转录升高,而在腓肠肌中降低,慢肌中的羟基丁酸脱氢酶表达增强,有助于促进酮体的分解和运动耐力的提升。KD 使脂肪酸氧化的关键酶甘油三酯脂肪酶在腓肠肌与比目鱼肌中表达上调,比目鱼肌中激素敏感脂肪酶的表达上调,表明增强慢肌内脂肪的动员是提高运动耐力的主要因素^[32]。Huang 等^[26]增加 KD 中蛋白质的比例后,测试股四头肌中的脂肪酸氧化基因的转录与表达发现,脂肪酸利用关键酶丙酮酸脱氢酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinases, PDKs) 与肉碱棕榈酰转移酶 1b (carnitine palmitoyl transterase-1b, CPT-1b) 表达升高,脂质贮存乙酰辅酶 A 羧化酶 1 转录

能力降低,脂肪酸氧化增强。

1.2 不影响或降低运动表现的动物实验及机制

短期 KD 可能与不同性别的激素水平控制相关,对雌性动物运动表现的增强无效,睾酮对骨骼肌合成与分解代谢的作用最强,而雌激素相关受体在骨骼肌中仅可维持骨骼肌质量^[33-35]。7 d KD 干预使编码骨骼肌萎缩相关泛素连接酶的基因表达、自噬基因 LC3B 表达均上调数倍,血浆胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 含量减少,骨骼肌合成代谢下降,骨骼肌合成代谢相关基因 IGF-1 和 I 型胶原 $\alpha 2$ 基因 (collagen type I $\alpha 2$, COL1A2) 的转录减少。真核翻译起始因子 4E 的转录下降,抑制了骨骼肌中的蛋白质合成,造成雌性小鼠腓肠肌、胫骨前肌和比目鱼肌的质量分别降低了 23%、11% 和 16%,肌纤维大小分别减小了 20%、28% 和 16%,骨骼肌力量下降了 22%,且 2 周 KD 也降低了雌性小鼠有氧能力^[36]。基于短期 KD 对雌性小鼠的实验结果,Nakao 等^[37]提出可以依据此建立骨骼肌减少症动物模型,但此观点尚存在争议,需重复验证。

随着 KD 作用时间的增长,改善了雌性小鼠在干预初期的骨骼肌萎缩,维持了骨骼肌质量与力量,但尚无研究对更长期的干预进行讨论。5 周 KD 升高了雌性小鼠血清酮体,并未增强运动耐力^[38]。2 个月 KD 在腓肠肌中增强了乙酰化,增加了 Sirt3、PGC-1 α 蛋白,真核翻译起始因子 2A 的磷酸化升高了 2 倍,使中年雌性小鼠股四头肌、腓肠肌与比目鱼肌的骨骼肌质量保留,胫骨前肌质量升高,骨骼肌力量和运动耐力维持^[25]。根据长期 KD 使老年雄性小鼠骨骼肌力量增强^[22],Pathak 等^[25]推断在老年雌性小鼠也会有相同表现,但当前缺乏证据证实。

KD 不利于慢性缺血灌注损伤的恢复,存在肢体缺血的患者也应避免 KD。Shalamu 等^[39]对雄性小鼠进行 2 周 KD 喂养后进行后肢缺血灌注损伤手术,再持续 2 周喂养观察,第 4 周时发现缺血后肢骨骼肌中的糖酵解相关基因葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter type 1, GLUT1)、GLUT4 和 Hk2 转录与表达进一步降低,脂肪酸利用基因 Cd36 和 CPT1 转录与表达由术前的升高转而降低,纤维化基因 α -平滑肌肌动蛋白的转录与表达增加,骨骼肌萎缩基因 FOXO3 和 LC3 转录增加,进一步降低了糖酵解,逆转了脂肪酸利用率,引起了骨骼肌的萎缩与纤维化,骨骼肌的恢复与再生情况差。

KD 降低过低体重小鼠的运动耐力,分析发现 KD 干预下小鼠体重低于常规饲料组,体重与运动耐力呈线性正相关,过低体重小鼠表现低脂肪适应能力,运动耐力差,但并未观察到与酮体的利用存在相关性^[27]。不能排除因 KD 食物外形与口感区别于常规饲料,引起小鼠食欲下降造成的体重降低,进而影响运动耐力^[33]。

1.3 维持与增强运动表现的人类实验

KD 更好地改善了运动员的身体成分,但对提升骨骼肌力量的效用有限,甚至可能损害经过训练增强的骨骼肌力量,最终呈现为骨骼肌力量的维持^[40-41]。KD 可以造成运动员体重显著降低,但是 30 d KD 未改变足球运动员的股四头肌面积与最大骨骼肌力量,8 周 KD 对职业运动员的上下肢骨骼肌力量的提升与西方饮食组的差异也不显著^[42-44]。在保持日常运动训练的基础上,常规饮食比 KD 更体现出增强骨骼肌力量的优越性,8 周 KD 只保留了运动员背肌与下肢肌的骨骼肌力量,9 周 KD 也未引起运动员骨骼肌力量的增加^[45-46]。

KD 在运动员中维持与增强运动耐力的需求多于骨骼肌力量。短期 KD 只改善了运动员的身体成分,仅有提升运动耐力的趋势,2 周 KD 提升了男性运动员体内的游离脂肪酸、血酮与血糖水平,25 d KD 只提升了竞走运动员的脂肪酸氧化,10 000 m 性能测试增加不显著^[47-48]。1 个月的 KD 目前认为是适宜时长,稳定提升运动员的运动能力与成绩,但缺乏循证依据,30 d KD 使足球运动员的呼吸交换比降低、高强度有氧运动的能力升高,认为对 KD 有较好的适应并增强了运动耐力,31 d KD 增加 8 名耐力运动员血酮与尿酮水平,降低总体最大摄氧量,未引起 Banister 训练脉冲、总运动距离和次最大运动能力 (包括力竭时间与距离) 的改变,但在速度为 12 km/h 与 13.5 km/h 时运动效率高,最大摄氧量显著增加^[42,49]。超过 1 个月的饮食干预对运动员的运动表现产生了负面影响,男性运动员 6 周 KD 相对于高碳水饮食,会延长 5 km 跑步实验时间,降低成绩,而 8 周常规饮食限制引起了运动最大摄氧量的增加,KD 仅能维持运动耐力^[45,50]。长期 KD 使人体产生了适应,在供能方式上以脂肪酸氧化为主,不影响运动表现,12 周 KD 提高了男性运动员血酮水平,增加了 6 s 冲刺测试和临界功率测试的峰值功率,增强了 100 km 计时赛测试中的脂肪酸氧化,但不能显著提升成绩^[51]。6 个月的长期只 KD

造成了葡萄糖代谢的下降,并未影响运动表现^[52]。

目前常对运动员采用“低训高赛”的方式,即训练时的中高强度运动摄入高脂低碳水饮食进行生酮,减低体重并维持或增强运动表现,在高强度的比赛中摄入高碳水快速提供能量,提高成绩^[53]。Burke 等^[54]发现,通过对男性竞走运动员进行 5 d KD 干预适应和 1 d 高碳水饮食,比 6 d 高碳水饮食组 200 km 测试的脂肪酸氧化升高了 25%,增加了最大摄氧量,8 km 与 5 km 速度测试也分别提升了 50% 和 20%。通过综合的 Meta 分析显示,KD 只对改善呼吸交换率有效,难以通过影响耐力运动员最大摄氧量、最大心率、力竭时间和自感劳累等级,达到增强运动耐力的目的,但并未对时间进行区分,后续可考虑将时间亚组分析以证实不同时长 KD 对运动员运动表现的影响^[55]。

KD 对不同性别人类的影响也存在差异,在女性的运动表现中提升效果差,还加重年轻女性的运动后的骨骼肌疲劳^[56-58]。8 周 KD 让女性运动员深蹲与卧推力量低于常规饮食组,3 个月 KD 只降低了体重,呈现维持了女性举重运动员的竞赛成绩^[46,59]。

KD 在非职业运动员群体中稳定提升了运动表现,单独 KD 作用的运动表现提升高于配合日常运动训练,主要增强中低强度运动表现,难以改变高强度运动,KD 对运动表现的改变在高强度运动员群体中尚未发挥最佳效果^[30]。50 ~ 70 岁人群中骨骼肌减少性肥胖患者经 6 周干预后,显著增加了骨骼肌力量,肥胖女性经 45 d KD 干预后握力增加,与脂肪量呈负相关、无脂肪量呈正相关,同体重的减轻无关^[60-61]。52 周 KD 使男性健康成人最大摄氧量增加 3.14%,保持了骨骼肌力量与运动耐力^[62]。

2 运动保护与疲劳恢复

2.1 运动保护与疲劳恢复的动物实验及机制

近年研究显示,KD 可以通过减轻骨骼肌的内质网应激、氧化应激与炎症反应,营造运动状态下健康的细胞环境,保护机体免受损伤^[63]。KD 使内质网应激反应的关键蛋白水平下降,短期下调 C/EBP 同源蛋白水平,长期下调免疫球蛋白重链结合蛋白、肌醇依赖酶 1 α 和蛋白质二硫键异构酶水平^[11]。机体活性氧随增龄与机体的病理变化增加,抗氧化蛋白超氧化物歧化酶 2 和过氧化氢酶的水平逐渐降低,可随长期 KD 显著增加,减少氧化应激,

维持氧化-还原平衡^[11]。KD 也降低因剧烈运动产生的过量白介素-6(interleukin-6, IL-6),减轻炎症反应对机体造成的损害,增强脂肪酸氧化^[32]。肌酸激酶与乳酸脱氢酶是骨骼肌损伤的标志物,剧烈运动后升高而诱发急性骨骼肌损伤,经 KD 干预降低,保护机体在耐力运动中免受损伤^[27]。血浆成纤维细胞生长因子 21 存在抗炎作用,9 周 KD 使其表达增加,也有助于能量稳态的调节^[30,64]。

Huang 等^[65]认为 KD 增强“代谢灵活性”,减少糖酵解并增强脂肪酸氧化,加快耐力运动后的恢复。开放场测试将小鼠放于固定空间,经测试运动轨迹发现力竭运动经 24 h 休息后 KD 组活动轨迹更频繁。运动中代谢产生的乳酸和血氨诱发运动后疲劳,而 KD 小鼠足底肌中乳酸积累少,血氨水平低,证实 KD 加快了小鼠运动后功能恢复。当前 KD 对骨骼肌中运动保护与疲劳恢复机制的动物实验仍有所欠缺,后续可通过测定不同类型骨骼肌中代谢相关基因的转录表达水平,进一步解释影响机制。

2.2 运动保护与疲劳恢复的人类实验

酮体在骨骼肌中发挥抗氧化与抗炎作用,减轻剧烈运动对机体的损害^[66]。KD 降低了运动员体内炎症反应,8 周 KD 干预使职业健美运动 IL-6 降低 13.35%,西方饮食增加 6.52%,且血清肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor- α , TNF- α)也低于西方饮食,IL-6 和 TNF- α 与胰岛素水平有关,在胰岛素抵抗的发病机制中起作用,降低葡萄糖分解促进酮体生成^[43]。但 Shaw 等^[67]认为 31 d KD 未改变男性耐力运动员唾液与血液粘膜的免疫标记物,需要更多严谨的实验设计证实 KD 在运动中的保护状况。

肌糖原消耗与乳酸积累是运动产生疲劳的主要原因,KD 造成的脂肪适应增加了肌糖原的储备,进而减轻了运动后疲劳的产生^[63,68]。竞走运动员经 3 周 KD 干预,降低了运动时 4 min 和 6 min 的血清乳酸浓度,增加机体高强度运动的缓冲能力^[69]。31 d KD 使耐力运动员血乳酸呈现降低趋势,在最大耗氧量时沉积最多^[49]。运动前 KD 摄入使男性运动员血清乳酸平均浓度显著低于低碳饮食,在运动期间 KD 摄入发现上肢骨骼肌的过碘酸雪夫染色强度下降,比低碳饮食的肌糖原沉积更多,利于肌糖原的保留^[70]。

3 生酮饮食的安全性与应用现状

根据食物中脂质的占比不同,可将 KD 分为经

典 KD、中链甘油三酯 KD、改良阿特金斯饮食和低血糖指数治疗^[71]。其中中链甘油脂肪酸能更快穿过线粒体膜进行 β -氧化,生酮效率最高,酮体快速提供能量,改善运动耐力,但人体摄入超过 30 g 中链甘油脂肪酸时,造成了胃肠道的不良反应,损害运动表现^[72-74]。目前认为减轻 KD 负面影响的饮食策略是联合补充肌酸,可进一步降低体重,改善身体成分,增强骨骼肌力量与运动耐力,促进运动后骨骼肌的疲劳恢复^[75]。

不同于 KD 引起的内源性酮体的生成,急性酮症优先考虑外源性酮体的直接补充,包括酮盐、酮酯或 1,3-丁二醇以及酮酸,但对运动表现贡献小,主要引起血清酮体的快速升高,存在消化系统与心血管系统副作用^[76-78]。KD 通过生成酮体发挥作用,比外源性酮体反应稳定,Kephart 等^[79]发现 1 周的短期 KD 比酮盐补充引起雄性大鼠的生理性酮症更强。外源性酮症造成急性酮症,并抑制机体内源性生酮,不利于长期作用^[72]。

4 结论和未来研究方向

本文对 KD 改变运动表现与疲劳恢复的动物研究与人类研究进行概述,发现 KD 对骨骼肌的作用效果与干预时长有关,在动物研究中的改善效果更明显。认为在动物研究中,KD 可以通过轴突发芽和神经再支配引起肌纤维类型由 II b 向 II a 转变,使 PGC-1 α 和 CS 表达增加,改善快肌的线粒体质量与功能,影响骨骼肌蛋白质合成与水解标志物,增加组蛋白乙酰转移酶 p300 以增强骨骼肌力量,而短期 KD 主要引起标志物表达的改变,提升骨骼肌力量的效果最好,长期干预才能转变肌纤维的类型;在耐力运动中 KD 提供酮体为机体供能,降低慢肌中的糖酵解关键酶 Hk2、Pk 和 Scot 的表达,提升脂肪酸氧化相关酶 PDKs 和 CPT-1b 的表达,起到增强运动耐力的效果,且随 KD 干预时间的延长效果更好;KD 也降低了运动时骨骼肌的内质网应激、氧化应激与炎症反应的标志物表达水平,营造运动状态下健康的细胞环境,保护机体免受损伤,并减少肌糖原的消耗与乳酸的积累,减轻运动后疲劳促进疲劳恢复。在 KD 对人类的作用上,主要以改善竞技运动员身体成分为主,未引起骨骼肌力量的变化,可因不同周期的 KD 干预对运动耐力产生不同影响,1 个月的连续 KD 能显著增加最大摄氧量,增强运动耐力,是用于提升耐力型竞技运动成绩的最佳

周期。

KD 对不同性别的动物与人类产生了不同的影响,目前研究主要以雄性动物与男性为主,在雌性动物中出现提升运动表现的情况略晚于雄性,后续需更长时间的 KD 干预与性别对比研究。在运动保护与疲劳恢复方面,当前的研究内容有限,难以观察到不同长时的 KD 干预下的不同表现,后续应加强在该领域的进一步研究。

参 考 文 献 (References)

- [1] Masood W, Annamaraju P, Uppaluri KR. Ketogenic diet [M]. Treasure Island: StatPearls Publishing LLC; 2022.
- [2] Evans M, Cogan KE, Egan B. Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation [J]. J Physiol, 2017, 595(9): 2857-2871.
- [3] Harvey KL, Holcomb LE, Kolwicz SC Jr. Ketogenic diets and exercise performance [J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2296.
- [4] Imdad K, Abualait T, Kanwal A, et al. The metabolic role of ketogenic diets in treating epilepsy [J]. Nutrients, 2022, 14(23): 5074.
- [5] Nasser S, Vialichka V, Biesiekierska M, et al. Effects of ketogenic diet and ketone bodies on the cardiovascular system: concentration matters [J]. World J Diabetes, 2020, 11(12): 584-595.
- [6] Dyńska D, Kowalcze K, Paziewska A. The role of ketogenic diet in the treatment of neurological diseases [J]. Nutrients, 2022, 14(23): 5003.
- [7] Nilwik R, Snijders T, Leenders M, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size [J]. Exp Gerontol, 2013, 48(5): 492-498.
- [8] Yakupova EI, Bocharnikov AD, Plotnikov EY. Effects of ketogenic diet on muscle metabolism in health and disease [J]. Nutrients, 2022, 14(18): 3842.
- [9] Lee RC, Wang Z, Heo M, et al. Total-body skeletal muscle mass: development and cross-validation of anthropometric prediction models [J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72(3): 796-803.
- [10] Larsson L, Degens H, Li M, et al. Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function [J]. Physiol Rev, 2019, 99(1): 427-511.
- [11] Wallace MA, Aguirre NW, Marcotte GR, et al. The ketogenic diet preserves skeletal muscle with aging in mice [J]. Aging Cell, 2021, 20(4): e13322.
- [12] Sonjak V, Jacob K, Morais JA, et al. Fidelity of muscle fibre reinnervation modulates ageing muscle impact in elderly women [J]. J Physiol, 2019, 597(19): 5009-5023.
- [13] Rudolf R, Khan MM, Labeit S, et al. Degeneration of neuromuscular junction in age and dystrophy [J]. Front Aging Neurosci, 2014, 6: 99.
- [14] Schnyder S, Svensson K, Cardel B, et al. Muscle PGC-1 α is

- required for long-term systemic and local adaptations to a ketogenic diet in mice [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(5): E437-E446.
- [15] van Diemen MPJ, Ziagkos D, Kruizinga MD, et al. Mitochondrial function, grip strength, and activity are related to recovery of mobility after a total knee arthroplasty [J]. *Clin Transl Sci*, 2023, 16(2): 224–235.
- [16] Parry HA, Kephart WC, Mumford PW, et al. Ketogenic diet increases mitochondria volume in the liver and skeletal muscle without altering oxidative stress markers in rats [J]. *Heliyon*, 2018, 4(11): e00975.
- [17] Ogura Y, Kakehashi C, Yoshihara T, et al. Ketogenic diet feeding improves aerobic metabolism property in extensor digitorum longus muscle of sedentary male rats [J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0241382.
- [18] Zhou Z, Hagopian K, López-Domínguez JA, et al. A ketogenic diet impacts markers of mitochondrial mass in a tissue specific manner in aged mice [J]. *Aging*, 2021, 13(6): 7914–7930.
- [19] Hyatt HW, Kephart WC, Holland AM, et al. A ketogenic diet in rodents elicits improved mitochondrial adaptations in response to resistance exercise training compared to an isocaloric western diet [J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 533.
- [20] 袁瑞, 李帆, 胡桂霖, 等. 生酮饮食对小鼠骨骼肌力量及运动耐力的影响 [J]. *中国运动医学杂志*, 2021, 40(4): 294–297.
- Yuan R, Li F, Hu GL, et al. Effects of ketogenic diet on skeletal muscle strength and athletic endurance of mice [J]. *Chin J Sports Med*, 2021, 40(4): 294–297.
- [21] Li J, Kanasaki M, Xu L, et al. A ketogenic amino acid rich diet benefits mitochondrial homeostasis by altering the AKT/4EBP1 and autophagy signaling pathways in the gastrocnemius and soleus [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(7): 1547–1555.
- [22] Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, et al. A ketogenic diet extends longevity and healthspan in adult mice [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(3): 539–546.
- [23] Karukurichi KR, Wang L, Uzasci L, et al. Analysis of p300/CBP histone acetyltransferase regulation using circular permutation and semisynthesis [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(4): 1222–1223.
- [24] Svensson K, LaBarge SA, Sathe A, et al. p300 and cAMP response element-binding protein-binding protein in skeletal muscle homeostasis, contractile function, and survival [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(2): 464–477.
- [25] Pathak SJ, Zhou Z, Steffen D, et al. 2-month ketogenic diet preferentially alters skeletal muscle and augments cognitive function in middle aged female mice [J]. *Aging Cell*, 2022, 21(10): e13706.
- [26] Huang TY, Linden MA, Fuller SE, et al. Combined effects of a ketogenic diet and exercise training alter mitochondrial and peroxisomal substrate oxidative capacity in skeletal muscle [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 320(6): E1053-E1067.
- [27] Ma S, Huang Q, Yada K, et al. An 8-week ketogenic low carbohydrate, high fat diet enhanced exhaustive exercise capacity in mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 673.
- [28] Shimizu K, Saito H, Sumi K, et al. Short-term and long-term ketogenic diet therapy and the addition of exercise have differential impacts on metabolic gene expression in the mouse energy-consuming organs heart and skeletal muscle [J]. *Nutr Res*, 2018, 60: 77–86.
- [29] Ashtary-Larky D, Bagheri R, Bavi H, et al. Ketogenic diets, physical activity and body composition: a review [J]. *Br J Nutr*, 2022, 127(12): 1898–1920.
- [30] Ma S, Yang J, Tominaga T, et al. A low-carbohydrate ketogenic diet and treadmill training enhanced fatty acid oxidation capacity but did not enhance maximal exercise capacity in mice [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 611.
- [31] Hargreaves M, Spriet LL. Skeletal muscle energy metabolism during exercise [J]. *Nat Metab*, 2020, 2(9): 817–828.
- [32] Ma S, Huang Q, Tominaga T, et al. An 8-week ketogenic diet alternated interleukin-6, ketolytic and lipolytic gene expression, and enhanced exercise capacity in mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1696.
- [33] Pathak SJ, Baar K. Ketogenic diets and mitochondrial function: benefits for aging but not for athletes [J]. *Exerc Sport Sci Rev*, 2023, 51(1): 27–33.
- [34] Paoli A, Cancellara P, Pompei P, et al. Ketogenic diet and skeletal muscle hypertrophy: a frenemy relationship? [J]. *J Hum Kinet*, 2019, 68: 233–247.
- [35] Yoh K, Ikeda K, Horie K, et al. Roles of estrogen, estrogen receptors, and estrogen-related receptors in skeletal muscle: regulation of mitochondrial function [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 1853.
- [36] Nilsson J, Ericsson M, Joibari MM, et al. A low-carbohydrate high-fat diet decreases lean mass and impairs cardiac function in pair-fed female C57BL/6J mice [J]. *Nutr Metab*, 2016, 13: 79.
- [37] Nakao R, Abe T, Yamamoto S, et al. Ketogenic diet induces skeletal muscle atrophy via reducing muscle protein synthesis and possibly activating proteolysis in mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19652.
- [38] Holcomb LE, O'Neill CC, DeWitt EA, et al. The effects of fasting or ketogenic diet on endurance exercise performance and metabolism in female mice [J]. *Metabolites*, 2021, 11(6): 397.
- [39] Shalamu A, Dong Z, Liu B, et al. Effects of the ketogenic diet in mice with hind limb ischemia [J]. *Nutr Metab*, 2022, 19(1): 59.
- [40] Burke LM. Nutritional approaches to counter performance constraints in high-level sports competition [J]. *Exp Physiol*, 2021, 106(12): 2304–2323.
- [41] Valenzuela PL, Castillo-García A, Lucia A, et al. Effects of combining a ketogenic diet with resistance training on body composition, strength, and mechanical power in trained individuals: a narrative review [J]. *Nutrients*, 2021, 13

- (9): 3083.
- [42] Antonio Paoli A, Mancin L, Caprio M, et al. Effects of 30 days of ketogenic diet on body composition, muscle strength, muscle area, metabolism, and performance in semi-professional soccer players [J]. J Int Soc Sports Nutr, 2021, 18(1): 62.
 - [43] Paoli A, Cenci L, Pompei P, et al. Effects of two months of very low carbohydrate ketogenic diet on body composition, muscle strength, muscle area, and blood parameters in competitive natural body builders [J]. Nutrients, 2021, 13(2): 374.
 - [44] Vidić V, Ilić V, Toskić L, et al. Effects of calorie restricted low carbohydrate high fat ketogenic *vs.* non-ketogenic diet on strength, body-composition, hormonal and lipid profile in trained middle-aged men [J]. Clin Nutr, 2021, 40(4): 1495–1502.
 - [45] Kysel P, Haluzíková D, Doležalová RP, et al. The influence of cyclical ketogenic reduction diet *vs.* nutritionally balanced reduction diet on body composition, strength, and endurance performance in healthy young males; a randomized controlled trial [J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2832.
 - [46] Vargas S, Romance R, Petro JL, et al. Efficacy of ketogenic diet on body composition during resistance training in trained men; a randomized controlled trial [J]. J Int Soc Sports Nutr, 2018, 15(1): 31.
 - [47] Terink R, Witkamp RF, Hopman MTE, et al. A 2 week cross-over intervention with a low carbohydrate, high fat diet compared to a high carbohydrate diet attenuates exercise-induced cortisol response, but not the reduction of exercise capacity, in recreational athletes [J]. Nutrients, 2021, 13(1): 157.
 - [48] Burke LM, Sharma AP, Heikura IA, et al. Crisis of confidence averted; impairment of exercise economy and performance in elite race walkers by ketogenic low carbohydrate, high fat (LCHF) diet is reproducible [J]. PLoS One, 2020, 15(6): e0234027.
 - [49] Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, et al. Effect of a ketogenic diet on submaximal exercise capacity and efficiency in runners [J]. Med Sci Sports Exerc, 2019, 51(10): 2135–2146.
 - [50] Prins Philip J, Noakes Timothy D, Welton Gary L, et al. High rates of fat oxidation induced by a low-carbohydrate, high-fat diet, do not impair 5-km running performance in competitive recreational athletes [J]. J Sports Sci Med, 2019, 18(4): 738–750.
 - [51] McSwiney FT, Wardrop B, Hyde PN, et al. Keto-adaptation enhances exercise performance and body composition responses to training in endurance athletes [J]. Metabolism, 2018, 81: 25–34.
 - [52] Webster CC, van Boom KM, Armino N, et al. Reduced glucose tolerance and skeletal muscle GLUT4 and IRS1 content in cyclists habituated to a long-term low-carbohydrate, high-fat diet [J]. Int J Sport Nutr Exerc Metab, 2020, 30(3): 210–217.
 - [53] Burke LM. Ketogenic low-CHO, high-fat diet: the future of elite endurance sport? [J]. J Physiol, 2021, 599(3): 819–843.
 - [54] Burke LM, Whitfield J, Heikura IA, et al. Adaptation to a low carbohydrate high fat diet is rapid but impairs endurance exercise metabolism and performance despite enhanced glycogen availability [J]. J Physiol, 2021, 599(3): 771–790.
 - [55] Cao J, Lei S, Wang X, et al. The effect of a ketogenic low-carbohydrate, high-fat diet on aerobic capacity and exercise performance in endurance athletes: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients, 2021, 13(8): 2896.
 - [56] Koerich ACC, Borszcz FK, Thives Mello A, et al. Effects of the ketogenic diet on performance and body composition in athletes and trained adults: a systematic review and Bayesian multivariate multilevel meta-analysis and meta-regression [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2022; 1–26.
 - [57] Durkalec-Michalski K, Nowaczyk PM, Siedzik K. Effect of a four-week ketogenic diet on exercise metabolism in CrossFit-trained athletes [J]. J Int Soc Sports Nutr, 2019, 16(1): 16.
 - [58] Sjödin A, Hellström F, Sehlstedt E, et al. Effects of a ketogenic diet on muscle fatigue in healthy, young, normal-weight women: a randomized controlled feeding trial [J]. Nutrients, 2020, 12(4): 955.
 - [59] Greene DA, Varley BJ, Hartwig TB, et al. A low-carbohydrate ketogenic diet reduces body mass without compromising performance in powerlifting and olympic weightlifting athletes [J]. J Strength Cond Res, 2018, 32(12): 3373–3382.
 - [60] Camajani E, Feraco A, Proietti S, et al. Very low calorie ketogenic diet combined with physical interval training for preserving muscle mass during weight loss in sarcopenic obesity: a pilot study [J]. Front Nutr, 2022, 9: 955024.
 - [61] Barrea L, de Alteriis G, Muscogiuri G, et al. Impact of a very low-calorie ketogenic diet (VLCKD) on changes in handgrip strength in women with obesity [J]. Nutrients, 2022, 14(19): 4213.
 - [62] Wycherley TP, Buckley JD, Noakes M, et al. Long-term effects of a very low-carbohydrate weight loss diet on exercise capacity and tolerance in overweight and obese adults [J]. J Am Coll Nutr, 2014, 33(4): 267–273.
 - [63] Ma S, Suzuki K. Keto-adaptation and endurance exercise capacity, fatigue recovery, and exercise-induced muscle and organ damage prevention: a narrative review [J]. Sports, 2019, 7(2): 40.
 - [64] Fisher FM, Maratos-Flier E. Understanding the physiology of FGF₂₁ [J]. Annu Rev Physiol, 2016, 78: 223–241.
 - [65] Huang Q, Ma S, Tominaga T, et al. An 8-week, low carbohydrate, high fat, ketogenic diet enhanced exhaustive exercise capacity in mice part 2: effect on fatigue recovery, post-exercise biomarkers and anti-oxidation capacity [J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1339.
 - [66] Koutnik AP, D'Agostino DP, Egan B. Anticatabolic effects of ketone bodies in skeletal muscle [J]. Trends Endocrinol Metab, 2019, 30(4): 227–229.
 - [67] Shaw DM, Merien F, Braakhuis A, et al. Adaptation to a ketogenic diet modulates adaptive and mucosal immune markers in trained male endurance athletes [J]. Scand J Med Sci Sports, 2021, 31(1): 140–152.
 - [68] 车开萱, 邱俊强. 脂肪适应有助于提升运动表现吗? [J]. 体

- 育科学, 2022, 42(3): 85–90, 97.
- Che KX, Qiu JQ. Fat adaptation: can it help to improve exercise performance? [J]. Chin Sport Sci, 2022, 42(3): 85–90, 97.
- [69] Carr AJ, Sharma AP, Ross ML, et al. Chronic ketogenic low carbohydrate high fat diet has minimal effects on acid-base status in elite athletes [J]. Nutrients, 2018, 10(2): 236.
- [70] Cox PJ, Kirk T, Ashmore T, et al. Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes [J]. Cell Metab, 2016, 24(2): 256–268.
- [71] Leone A, de Amicis R, Lessa C, et al. Food and food products on the Italian market for ketogenic dietary treatment of neurological diseases [J]. Nutrients, 2019, 11(5): 1104.
- [72] Harvey CJDC, Schofield GM, Williden M. The use of nutritional supplements to induce ketosis and reduce symptoms associated with keto-induction: a narrative review [J]. PeerJ, 2018, 6: e4488.
- [73] Fukazawa A, Koike A, Karasawa T, et al. Effects of a ketogenic diet containing medium-chain triglycerides and endurance training on metabolic enzyme adaptations in rat skeletal muscle [J]. Nutrients, 2020, 12(5): 1269.
- [74] Chapman-Lopez TJ, Koh Y. The effects of medium-chain triglyceride oil supplementation on endurance performance and substrate utilization in healthy populations: a systematic review [J]. J Obes Metab Syndr, 2022, 31(3): 217–229.
- [75] Kaviani M, Izadi A, Heshmati J. Would creatine supplementation augment exercise performance during a low carbohydrate high fat diet? [J]. Med Hypotheses, 2021, 146: 110369.
- [76] Dearlove DJ, Harrison OK, Hodson L, et al. The effect of blood ketone concentration and exercise intensity on exogenous ketone oxidation rates in athletes [J]. Med Sci Sports Exerc, 2021, 53(3): 505–516.
- [77] 阿丽娅, 李子华, 吕金艳, 等. 小分子,大作为:酮体 D- β 羟基丁酸在医疗领域的应用与展望 [J]. 生物工程学报, 2022, 38(3): 976–989.
- A LY, Li ZH, Lv JY, et al. Applications and perspectives of ketone body D- β -hydroxybutyrate in the medical fields [J]. Chin J Biotechnol, 2022, 38(3): 976–989.
- [78] 高镒, 王馨塘, 许春艳, 等. 补充酮体对竞技运动表现的影响及其机制研究进展 [J]. 中国运动医学杂志, 2022, 41(5): 405–412.
- Gao D, Wang XT, Xu CY, et al. Research progress on the effect of ketone body supplementation on competitive sports performance and its mechanism [J]. Chin J Sports Med, 2022, 41(5): 405–412.
- [79] Kephart WC, Mumford PW, Mao X, et al. The 1-week and 8-month effects of a ketogenic diet or ketone salt supplementation on multi-organ markers of oxidative stress and mitochondrial function in rats [J]. Nutrients, 2017, 9(9): 1019.

[收稿日期] 2023-06-01