

李博阳, 兰瑞, 杨慧捷, 等. 生酮饮食在帕金森病领域的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(1): 111-118.
Li BY, Lan R, Yang HJ, et al. Research progress on the role of a ketogenic diet in Parkinson's disease [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(1): 111-118.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.01.011

生酮饮食在帕金森病领域的研究进展

李博阳¹, 兰 瑞^{2,3*}, 杨慧捷¹, 李泓宇¹, 李驰阳¹, 沈晓明^{2,3}

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院脑病科, 郑州 450000;
3. 河南中医药大学第一附属医院脑病诊疗中心, 郑州 450000)

【摘要】 生酮饮食(ketogenic diet, KD)是指一种饮食模式,旨在促进个体达到低卡路里含量、最低碳水化合物摄入量、高脂肪消耗和标准蛋白质水平。生酮饮食在临床实践应用治疗包括心脏病、糖尿病、肥胖、自闭症、胶质母细胞瘤和其他癌症等。然而,除了癫痫,生酮饮食尚未被推荐用于任何神经系统疾病。近年来随着对生酮饮食的深入研究,越来越多证据证明,生酮饮食对帕金森病(Parkinson's disease, PD)具有神经保护作用,是治疗PD的饮食新疗法。本综述详细论述生酮饮食在帕金森病中不同机制的神经保护作用,旨在对本领域的临床和实验研究提供一定的参考。

【关键词】 生酮饮食; 帕金森病; 酮体; 神经保护

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2025) 01-0111-08

Research progress on the role of a ketogenic diet in Parkinson's disease

LI Boyang¹, LAN Rui^{2,3*}, YANG Huijie¹, LI Hongyu¹, LI Chiyang¹, SHEN Xiaoming^{2,3}

(1. the First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.
2. Encephalopathy Department, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000.
3. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 A ketogenic diet (KD) refers to an eating pattern designed to achieve a low-calorie content, minimum carbohydrate intake, high-fat consumption, and standard protein levels. A ketogenic diet is used in clinical practice to treat conditions including heart disease, diabetes, obesity, autism, glioblastoma, and other cancers. Although a ketogenic diet has not been recommended for any neurological disorders except epilepsy, extensive recent research suggests that such a diet may have a neuroprotective effect and may thus represent a new dietary therapy for the treatment of Parkinson's disease (PD). In this review, we discuss in detail the mechanisms responsible for the neuroprotective effects of a ketogenic diet in Parkinson's disease, with the aim of providing references for future clinical and experimental studies.

【Keywords】 ketogenic diet; Parkinson's disease; ketone bodies; neuroprotection

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

【基金项目】 国家自然科学基金(81973618, 81503422); 河南省中医药科学研究专项课题(2022JDZX090); 河南省自然科学基金(202300410399)。

【作者简介】 李博阳(2002—), 男, 在读本科生, 研究方向: 中西医结合神经病学相关临床及实验。E-mail: 16638621228@163.com

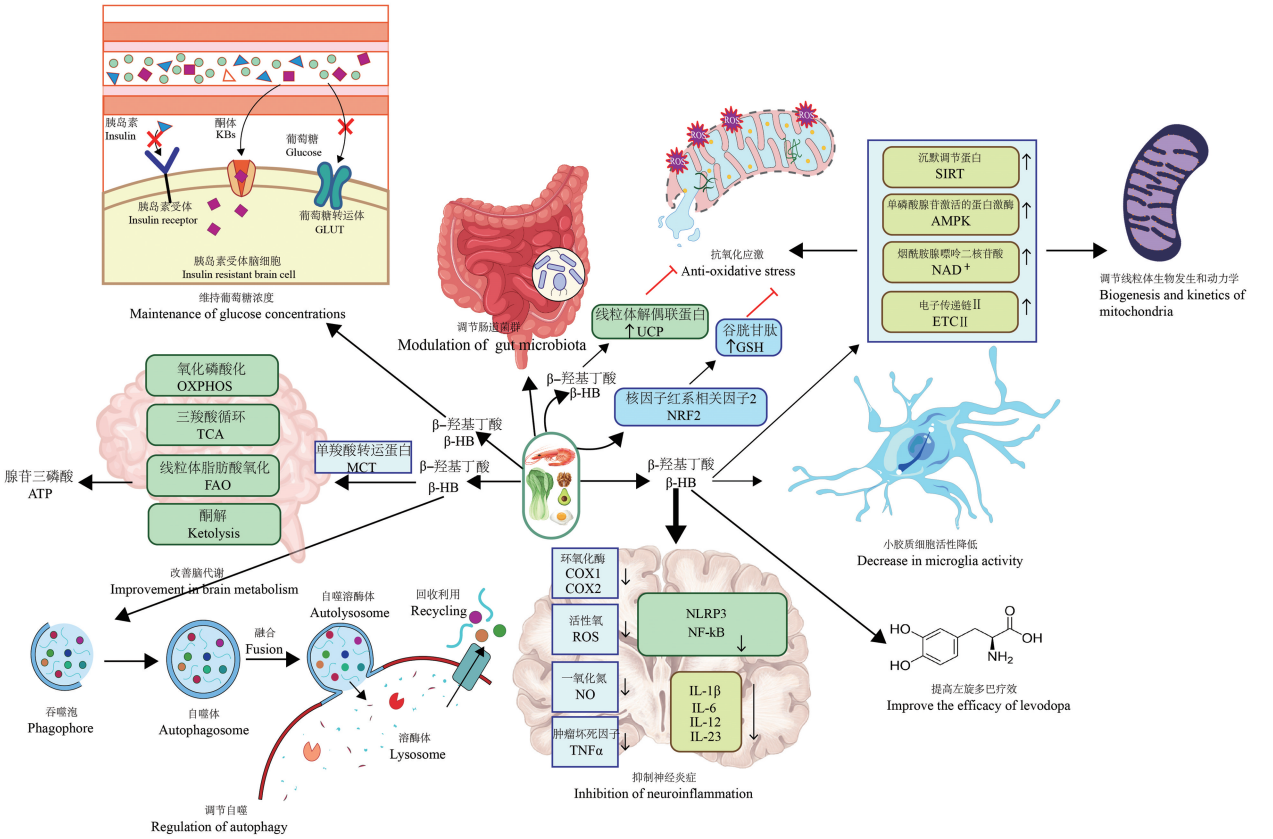
【通信作者】 兰瑞(1984—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合神经病学相关临床及实验。

E-mail: lanrui2121@163.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以中枢神经系统黑质和其他神经结构中 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)增多为特征的多中心神经退行性疾病。患者多表现为典型的运动症状,如运动迟缓、静息性震颤、肌肉僵直和晚期姿势不稳定。此外,还有广泛的非运动症状,如嗅觉丧失、胃肠道反应(如口干、流口水、吞咽困难、便秘和排便功能障碍)、睡眠障碍、情绪变化、认知障碍和泌尿系统症状(如膀胱反射亢进)^[1]。目前,关于 PD 发病机制的研究主要集中在 α -syn 的聚集、内质网应激、钙稳态和线粒体功能障碍、神经炎症和遗传等因素,且均在不同程度上与生酮饮食有关。但其确切的病因和病理机制仍有待进一步研究^[2],因此本文综述了生酮饮食在帕金森病神经保护领域的现有证据(图 1),从而为本领域的临床和基础研究提供一定的参考。

1 生酮饮食的概述

生酮饮食(ketogenic diet, KD)指一种饮食模式,旨在促进个体达到生酮状态,特点包括低卡路里含量、最低碳水化合物摄入量、高脂肪消耗和标准蛋白质水平^[3]。从生理学上来看,该疗法通过极低碳水化合物饮食限制葡萄糖供应,促使代谢从利用葡萄糖作为主要燃料转向脂肪酸,导致脂肪酸分解产生酮体(ketone bodies, KBs)、 β -羟基丁酸(β -hydroxybutyric, β -HB)和乙酰乙酸(acetoacetate, AcAc)。此过程中,身体维持正常葡萄糖水平,并通过糖异生途径从氨基酸或甘油合成葡萄糖,使身体进入酮症状态^[4]。越来越多的证据表明 KD 可通过多种机制对 PD 发挥神经保护作用,包括抑制神经炎症、抗氧化应激、调节肠道菌群、提高左旋多巴疗效、改善线粒体功能、改善脑代谢、维持葡萄糖浓度、调节自噬等。



注: ↑:促进; ↓:抑制。

图 1 KD 在 PD 中神经保护的作用机制

Note. ↑, Promote. ↓, Inhibition.

Figure 1 Mechanisma of neuroprotection by the KD in PD

2 KD 治疗 PD 的理论支持

针对 PD 的发病机制, KD 通过神经、体液和免疫调节协调各种细胞从而减少神经元的损伤、功能障碍和死亡, 有强大的神经保护作用。PD 神经元死亡和脑损伤增加可导致糖代谢降低和线粒体功能障碍, 与此同时肝源性血酮体通过位于微血管内皮细胞和星形胶质细胞的血脑屏障上的单羧酸转运蛋白 (monocarboxylate transporter, MCT) 介导的扩散, 穿过血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 到达大脑。在脑神经元线粒体内, 由肝和星形胶质细胞提供的 β -HB 通过脑线粒体 3-羟丁酸脱氢酶抗体 (anti-bdh1 antibody, BDH1) 氧化为 AcAc。随后, AcAc 通过 3-氧酸辅酶 a 转移酶 1 基因 (3-oxoacid coa-transferase, Oxt1) 的产物琥珀酰辅酶 a 转移酶 (3-oxoacid coa-transferase, SCOT) 转化为 AcAc-CoA。ACAT1 催化 AcAc-CoA 生成两个乙酰辅酶 A (acetyl coenzyme A, Acetyl-CoA) 通过电子传递链 (electron transfer chain, ETC) 进入三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 产生三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)^[1]。KD 的另一个生化特征是糖酵解通量与能量值的降低。氧化应激在 PD 的病理生理中起着至关重要的作用, 而 KD 减少糖酵解通量作为热量限制的一个基本特征已被证明可以通过改善线粒体功能、抗氧化应激和抑制神经炎症等途径发挥神经保护作用。这表明 KD 的神经保护作用与糖酵解抑制和酮体形成、浓度增加引起的体内变化有关。综上所述, KD 通过多种途径协调各种细胞减少神经元的损伤、功能障碍和死亡, 有强大的神经保护作用, 并且这种作用与糖酵解抑制和酮体形成、浓度增加有关。因此, KD 是影响 PD 治疗效果的关键因素^[2]。

3 KD 在 PD 中神经保护的作用机制

3.1 调节肠道菌群

肠道菌群 (gut microbiota) 是定居在人类胃肠道中的各种微生物群落, 包括细菌、真菌、古生菌、病毒和原生动物, 受环境和营养行为的影响^[5]。肠道菌群与大脑之间存在一种双向交流系统, 即“脑-肠轴”。许多研究表明, 肠道菌群失

调与 PD 密切相关^[6]。健康的肠道维持共生菌和致病菌的正平衡, 并保持完整的上皮屏障^[2,5], 这些过程与短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFA) 有关^[7]。肠道菌群的任何紊乱都可能导致生态失调, 减少 SCFA 和神经递质的产生, 提高脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 水平, 最终影响肠道和中枢神经系统的双向通讯^[6]。研究人员为了解无微生物环境对大脑发育的影响, 对无菌小鼠进行研究。结果显示, 无菌小鼠在大脑结构上存在缺陷, 并表现出异常的心理发育, 包括社会认知行为受损、运动增加和焦虑行为减少。HILLESTAD 等^[8]研究显示, 在无特定病原体小鼠中口服抗生素会改变肠道菌群的组成, 并影响海马中脑源性神经营养因子的表达。肠道菌群的异常改变会导致多种全身性炎症因子的产生, 增加肠道中 α -syn 错误折叠沉积, 并通过迷走神经传输到大脑造成病理损伤。

KD 通过改变肠道菌群代谢物转基因成分和转基因衍生代谢物来影响 PD^[7]。有研究对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6 四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的 PD 模型小鼠灌胃 KD 8 周以评估运动和多巴胺能神经元功能。结果显示, KD 显著降低了肠道菌群群落丰富度和 α 多样性 (减少了枸橼酸杆菌, 脱硫菌和瘤胃球菌, 并增加了纽约杜博西氏菌), 同时调节组胺、n-乙酰腐胺、d-天冬氨酸等代谢产物来减轻 MPTP 诱导的 PD 模型雄性小鼠的运动功能障碍和多巴胺能神经元损伤。因此, KD 可以通过改变肠道菌群组成和代谢物来发挥对 PD 的神经保护作用^[8]。

3.2 改善脑代谢

与葡萄糖的运输方式不同, 酮体通过 MCT 进入大脑, 其摄取不受神经元活动影响, 而受循环中酮体浓度的调节。MCT 是目前已知的唯一酮体转运体, 在整个大脑中广泛分布^[9]。KD 能够上调生物能量途径^[10]: (1) 氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 体系 (琥珀酸脱氢酶、细胞色素 c 氧化酶等); (2) TCA (柠檬酸合成酶、异柠檬酸脱氢酶、苹果酸脱氢酶); (3) 线粒体脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO) (肉碱棕榈酰基转移酶、中链酰基辅酶 α 脱氢酶、长链酰基辅酶 α 脱氢酶、超长链酰基辅酶 α 脱氢酶和 β -羟

基酰基辅酶 α 脱氢酶); (4) 酮解 (β -羟基丁酸脱氢酶)。在神经元环境中, 中链脂肪酸型生酮饮食 (medium chain triglyceride-ketogenic diet, MCT-KD) (即十一酸或癸酸) 刺激星形胶质细胞-神经元-乳酸穿梭^[11]。后者在星形胶质细胞中介导神经元乳酸进口, 以驱动丙酮酸的生成, 用于生成线粒体 ATP^[12]。而且, MCT-KD 可显著减少 MPTP 诱导的多巴胺能神经元损伤^[13]。另外, β -HB 和 AcAc 进入大脑会被转化为 Acetyl-CoA, Acetyl-CoA 进入 TCA 生成 ATP。这种转化发生在线粒体内, β -HB 通过 β -羟基丁酸脱氢酶并在烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺) 的作用下可逆转化为 AcAc, 随后形成还原型辅酶 I (nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)。AcAc 则通过琥珀酰辅酶 A 转移酶 (succinyl-CoA transferase, SCOT) 分解为乙酰乙酰辅酶 A (acetoacetyl coenzyme A, Acetoacetyl-CoA)^[14]。 β -HB 也被证明可以抑制小胶质细胞的激活, 这是脑部病理的一个标志^[15]。综上所述, KD 可以上调氧化磷酸化、TCA、线粒体脂肪酸氧化、酮解等途径产生 ATP 改善大脑代谢, 从而发挥神经保护作用。

3.3 抗氧化应激

细胞呼吸过程中产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过度积累导致氧化剂和抗氧化剂失衡被称为氧化应激。从机制上看, KD 通过增加解耦联蛋白 (uncoupling protein, UCP) 的表达和活性来减少 ROS 的产生^[16]。SULLIVAN 等^[17]研究表明相较于标准饮食的小鼠, 接受 KD 饮食的小鼠生成较少的 ROS。同时, UCP 2、4 和 5 的水平上升, 导致最大线粒体呼吸速率增加。HASAN-OLIVE 等^[18]发现, 患有尿嘧啶-DNA-糖酵素 1 酶突变引起线粒体毒性的小鼠, 在接受 KD 饮食后, β -HB 可以上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α -沉默调节蛋白 3-解耦联蛋白 2 轴 (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator 1 α -silent information regulators 3-uncoupling protein 2, PGC1 α -SIRT3-UCP2), 导致海马 CA1 神经元中 UCP2 水平上升。因此, KD 可以增加 UCP 的表达和活性使 ROS 保持平衡而发挥神经保护作用。

此外, GSH 是一种存在于几乎所有细胞中的

三肽硫醇, 能够参与氧化还原反应, 作为酶辅助因子, 并且具有抗氧化应激的作用。GSH 的水平通过上调核因子红系相关因子 2 (nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, NRF2) 转录因子得到提高。NRF2 是细胞应激的主要反应因子, 大鼠实验已经证实其能够促进 GSH 的生物合成。而 NRF2 的上调与 KD 诱导的轻度氧化和亲电应激有关, 这些应激导致细胞慢性适应, 诱导保护蛋白的产生, 并改善氧化还原状态。一项研究利用磁共振波谱评估接受 KD 辅助治疗的患者脑 GSH 水平, 结果显示 KD 促进 GSH 的新生合成并改善大脑的氧化还原状态^[2]。还有研究在 PD 大鼠模型中检测到 KD 通过增加纹状体 GSH 的水平保护黑质多巴胺能神经元免受 6-羟多巴胺 (6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA) 的神经毒性。GSH 在体内和体外都能与 6-OHDA 发生反应, 一方面通过对 6-OHDA 的亲核攻击形成 2-S (谷胱甘肽基)-6-OHDA, 另一方面作为巯基抗氧化剂显著减少 6-OHDA 的自氧化来发挥保护作用^[19]。这表明 KD 可以通过诱导轻度氧化和亲电应激上调 NRF2 从而提高 GSH 的水平来发挥神经保护作用。

3.4 抑制神经炎症

神经炎症与小胶质细胞的激活以及炎症因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF α)、白细胞介素 (interleukin, IL) (IL-1 β 、IL-6) 和自由基释放的增加密切相关, 可导致脑内进行性功能障碍或细胞死亡。小胶质细胞在中枢神经系统中具有促炎、抗炎双重作用 (促炎 M1 表型和抗炎 M2 表型)。M1 型小胶质细胞通过核因子- κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 以及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 信号通路被激活, 产生炎症因子, 如 IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-23、环氧化酶 (cyclooxygenase, COX) (COX-1、COX-2)、ROS 和一氧化氮 (NO)。相反, M2 型小胶质细胞被激活后会释放神经营养因子, 如 IL-4、IL-10、IL-13 和转化生长因子^[20]。在 PD 动物模型中, KD 通过降低小胶质细胞的激活程度和炎症因子的表达, 减轻中枢神经系统的炎症^[21]。实验研究表明, β -HB 通过阻断 K⁺ 外排、减少与凋亡相关的含 caspase 募集结构域 (caspase recruitment domain,

CARD) 的斑点样蛋白的寡聚化和斑点形成,抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 炎性小体 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 的激活从而减少 IL-1 β 和 IL-18 的产生^[22]。由此可见, KD 可以降低 M1 型小胶质细胞的激活程度和炎症因子的表达,从而抑制神经炎症发挥神经保护作用。

3.5 维持葡萄糖浓度

在 KD 期间,脂肪细胞中的游离脂肪酸被运输到肝,从而促进酮体合成的过程受低胰岛素水平的调控^[16]。低水平胰岛素通过增强关键酶(如激素敏感脂肪酶和脂肪甘油三酯脂肪酶)的活性来诱导脂肪分解,并将游离脂肪酸(free fatty acids, FFAs) 释放到血液中。FFAs 经酶转化为脂肪酰基辅酶 A, 随后通过肉毒碱棕榈酰转移酶转运至肝细胞线粒体^[23]。在肝线粒体基质中,由于 β 氧化而增加的 Acetyl-CoA 水平远远超出了 TCA 的代谢能力,因此 TCA 随后启动生酮^[24]。Acetyl-CoA 通过巯基酶、3-羟甲基戊二酰辅酶 A 合成酶 2 和 3-羟甲基戊二酰辅酶 A 裂解酶分解成 AcAc^[25]。AcAc 经由 β -羟基丁酸脱氢酶还原为 β -HB, 最后, β -HB 和 AcAc 均通过 MCT 传递至血液或靶器官。在大脑中,葡萄糖通过内皮细胞表达的 55 kDa 葡萄糖转运蛋白异构体 (glucose transporters, GLUT) 1, 星形胶质细胞表达的 45 kDa GLUT1 和神经元表达的 GLUT3, 3 种 GLUT 进行转运从而发挥一系列功能,如其他化合物的生物合成,包括丙氨酸和谷氨酸、糖的生成以及抗氧化保护等。有研究发现,与对照组相比,处于酮症状态的大鼠内皮细胞和神经细胞中的 GLUT1 水平较高^[26]。综上所述, KD 可以通过一系列的循环保留维持葡萄糖浓度进行生物合成和抗氧化等过程从而发挥神经保护作用。

3.6 改善线粒体功能

PD 的主要病理机制是由于 ETC 复合物 I 的缺陷而产生兴奋性毒性导致细胞死亡^[27]。而 KBs 通过增强 ETC 复合物 II 的活性有助于规避这种缺陷,并促使氧化磷酸化的进行^[28]。这一观点在体外分离的小鼠脑线粒体中得到验证^[29]。研究表明, β -HB 改善 1-甲基-4-苯基吡啶和鱼藤酮对氧消耗和 ATP 产生的影响分别被复合物 II 和 III 的抑制剂如 3-硝基丙酸和抗霉素 A 所阻

断。另外, KBs 分解代谢增加 NADH 氧化^[21]。升高的 NAD⁺ 作为细胞信号传导过程中 NAD⁺ 依赖性酶的辅助因子,能够刺激线粒体的生物发生和呼吸^[30]。 β -HB 还可以通过激活单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase, AMPK) 和沉默调节蛋白(silent information regulators, SIRT) 而影响过氧化物酶体增植物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的活性^[31],从而调节线粒体动力学、生物发生和氧化磷酸化^[32]。因此, KD 可以通过增强 ETC 复合物 II 的活性、增加 NADH 氧化、激活 AMPK 和 SIRT 来改善线粒体功能从而发挥神经保护作用。

3.7 调节自噬

自噬是由溶酶体介导的,降解和消除细胞内源性成分(错误折叠或聚集的蛋白质和受损的细胞器)和外源性刺激(细菌、病毒和寄生虫)的细胞过程^[33]。根据运送的不同方式,自噬可分为 3 种主要类型:巨噬、微自噬和伴随介导的自噬^[34]。自噬限制炎症的病理过程,减轻炎症因子的危害,发挥神经保护作用^[35],与 PD 的发生和进展密切相关^[36]。KD 可通过抑制雷帕霉素复合物 1 (mechanistic target of rapamycin complex 1, mTORC1) 的机制靶点以及 SIRT1 和缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的激活,从而上调脑内巨噬细胞^[37]。 β -HB 在葡萄糖剥夺过程刺激自噬,提高皮层神经元的存活率^[38],有助于缓解 PD 中自噬介导的炎症反应。此外, β -HB 通过增加蛋白质氧化直接促进 CMA 的活化,最终导致氧化损伤蛋白的清除。 β -HB 还可减轻大鼠纹状体中 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 诱导的自噬降解,改善神经元损伤^[39]。转录因子 EB (transcription factor EB, TFEB) 是溶酶体生物发生的关键调节因子, KD 通过 TFEB 增强自噬^[32]。虽然 TFEB 调控的机制尚不清楚,但已提出类视黄酮 X 受体 α (retinoid X receptor α , RXR α)、过氧化物酶体增植物激活受体 α (peroxisome proliferators-activated receptor α , PPAR α) 和过氧化物酶体增殖受体 γ 辅激活因子 α (peroxisome proliferators-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC1 α) 募集到 TFEB 基

因启动子的 PPAR 结合位点可上调脑细胞中的 TFEB^[40]。综上所述, KD 可以通过抑制 mTORC1 的机制靶点以及 SIRT1 和 HIF-1 α 的激活, 增加蛋白质氧化、减轻大鼠纹状体中 NMDA 诱导的自噬降解、通过 TFEB 增强自噬从而发挥神经保护的作用。

3.8 提高左旋多巴疗效

目前治疗 PD 的主要药物是左旋多巴^[41]。与外周多巴胺不同, 左旋多巴可通过 BBB 中的转运蛋白到达大脑转化为多巴胺^[42]。左旋多巴的副作用与疾病早期的多巴胺受体脱敏和多巴胺能细胞死亡(表现为不可预测的波动和长时间的磨损现象即非相位, 包括下一次剂量前的僵硬、不动和震颤)以及疾病晚期儿茶酚 o-甲基转移酶(catechol o-methyltransferase, COMT)介导的左旋多巴代谢(其特征是肢体不自主的舞蹈和张力障碍运动)有关。左旋多巴通过代谢产物 5-s-半胱氨酸多巴胺(5-s-cysteine dopamine, 5-S-Cys-DA)促使 α -syn 聚集, 从而诱导体内氧化应激和增加多巴胺的消耗^[43]。KD 通过减少摄入膳食蛋白显著提高左旋多巴的生物利用度。另外, KD 对许多残疾、对左旋多巴反应较差的非运动症状有更显著的改善效果。KD 在帕金森病治疗中与左旋多巴相辅相成^[44], 然而 KD 对运动症状的影响需要更多的研究来验证^[45]。由此可见, KD 在提高左旋多巴的生物利用度, 控制副作用方面具有广阔的治疗空间。

此外, 还有神经元髓鞘的重建、通过作用于电压依赖性 Ca^{2+} 通道减少兴奋性突触后电流等机制。长期使用 KD 可能会面临包括恶心、呕吐、便秘和食欲下降等症状, 进一步的研究将有助于更深入地了解^[46-47]。

4 展望

KD 作为一种新兴的饮食模式, 近年来广泛被年轻人接受。已有研究发现 KD 可通过多种机制对 PD 发挥神经保护作用, 包括抑制神经炎症、抗氧化应激、调节肠道菌群、改善线粒体功能、改善大脑代谢、维持葡萄糖浓度、调节自噬等, 但长期使用 KD 饮食具有低血糖、血脂异常、胃肠道症状、骨病、肾结石和生长衰竭等副作用, 要注意患者对饮食建议的依从性问题, 尽早控制具有很好

的效果。目前关于 KD 的研究具有一定的局限性, 如现有 KD 对 PD 神经保护作用的实验研究并不全面, 涉及的观察指标和通路比较单一, 且大多数实验研究仅停留在验证 KD 是否具有神经保护效果, 没有深入至分子层面。总之, KD 干预在治疗 PD 中极具潜力, 其在 PD 中的神经保护作用值得进一步探索和研究。下一步应以临床与基础相结合为导向, 通过更严谨的临床和基础实验, 探索 KD 的治疗靶点以及对患者症状、病程和总体健康的长期预后的影响, 为治疗 PD 寻找新的途径和治疗手段。

参考文献:

- [1] JANG J, KIM S R, LEE J E, et al. Molecular mechanisms of neuroprotection by ketone bodies and ketogenic diet in cerebral ischemia and neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2023, 25(1): 124.
- [2] NAPOLITANO A, LONGO D, LUCIGNANI M, et al. The ketogenic diet increases *in vivo* glutathione levels in patients with epilepsy [J]. Metabolites, 2020, 10(12): 504.
- [3] MAZANDARANI M, LASHKARBOLOUK N, EJTAHED H S, et al. Does the ketogenic diet improve neurological disorders by influencing gut microbiota? A systematic review [J]. Nutr J, 2023, 22(1): 61.
- [4] GUBERT C, KONG G, RENOIR T, et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: implications for neurodegenerative diseases [J]. Neurobiol Dis, 2020, 134: 104621.
- [5] JIANG Z, WANG X, ZHANG H, et al. Ketogenic diet protects MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease via altering gut microbiota and metabolites [J]. MedComm, 2023, 4(3): e268.
- [6] KLANN E M, DISSANAYAKE U, GURRALA A, et al. The gut-brain axis and its relation to Parkinson's disease: a review [J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 782082.
- [7] DUNN E, ZHANG B, SAHOTA V K, et al. Potential benefits of medium chain fatty acids in aging and neurodegenerative disease [J]. Front Aging Neurosci, 2023, 15: 1230467.
- [8] HILLESTAD E M R, VAN DER MEEREN A, NAGARAJA B H, et al. Gut bless you: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(4): 412-431.
- [9] JENSEN N J, WODSCHOW H Z, NILSSON M, et al. Effects of ketone bodies on brain metabolism and function in neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8767.

- [10] MILLER V J, VILLAMENA F A, VOLEK J S. Nutritional ketosis and mitohormesis: potential implications for mitochondrial function and human health [J]. *J Nutr Metab*, 2018, 2018: 5157645.
- [11] AUGUSTIN K, KHABBUSH A, WILLIAMS S, et al. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1): 84–93.
- [12] MAGISTRETTI P J, ALLAMAN I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(4): 235–249.
- [13] ZHANG W, CHEN S, HUANG X, et al. Neuroprotective effect of a medium-chain triglyceride ketogenic diet on MPTP-induced Parkinson's disease mice: a combination of transcriptomics and metabolomics in the substantia nigra and fecal microbiome [J]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 251.
- [14] GHOSH S, CASTILLO E, FRIAS E S, et al. Bioenergetic regulation of microglia [J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1200–1212.
- [15] QU C, KEIJER J, ADJOBO-HERMANS M J W, et al. The ketogenic diet as a therapeutic intervention strategy in mitochondrial disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 138: 106050.
- [16] MAJRASHI M, ALTUKRI M, RAMESH S, et al. β -hydroxybutyric acid attenuates oxidative stress and improves markers of mitochondrial function in the HT-22 hippocampal cell line [J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(2): 321–329.
- [17] SULLIVAN P G, RIPPY N A, DORENBOS K, et al. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(4): 576–580.
- [18] HASAN-OLIVE M M, LAURITZEN K H, ALI M, et al. A ketogenic diet improves mitochondrial biogenesis and bioenergetics via the PGC1 α -SIRT3-UCP2 axis [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(1): 22–37.
- [19] ISIK S, YEMAN KIYAK B, AKBAYIR R, et al. Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2023, 12(7): 1012.
- [20] MORRIS G, MAES M, BERK M, et al. Nutritional ketosis as an intervention to relieve astrogliosis: possible therapeutic applications in the treatment of neurodegenerative and neuroprogressive disorders [J]. *Eur Psychiatry*, 2020, 63(1): e8.
- [21] RUIZ-POZO V A, TAMAYO-TRUJILLO R, CADENA-ULLAURI S, et al. The molecular mechanisms of the relationship between insulin resistance and Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Nutrients*, 2023, 15(16): 3585.
- [22] CHENG B, YANG X, AN L, et al. Ketogenic diet protects dopaminergic neurons against 6-OHDA neurotoxicity via up-regulating glutathione in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2009, 1286: 25–31.
- [23] MUYYARIKANDY M S, MCLEOD M, MAGUIRE M, et al. Branched chain amino acids and carbohydrate restriction exacerbate ketogenesis and hepatic mitochondrial oxidative dysfunction during NAFLD [J]. *FASEB J*, 2020, 34(11): 14832–14849.
- [24] HWANG C Y, CHOE W, YOON K S, et al. Molecular mechanisms for ketone body metabolism, signaling functions, and therapeutic potential in cancer [J]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4932.
- [25] GAO L, CAO M, DU G H, et al. Huangqin decoction exerts beneficial effects on rotenone-induced rat model of Parkinson's disease by improving mitochondrial dysfunction and alleviating metabolic abnormality of mitochondria [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 911924.
- [26] THICKBROOM G W. The therapeutic potential of ketone bodies in Parkinson's disease [J]. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21(3): 255–257.
- [27] GARCÍA-VELÁZQUEZ L, MASSIEU L. The proteomic effects of ketone bodies: implications for proteostasis and brain proteinopathies [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1214092.
- [28] ELAMIN M, RUSKIN D N, SACCHETTI P, et al. A unifying mechanism of ketogenic diet action: The multiple roles of nicotinamide adenine dinucleotide [J]. *Epilepsy Res*, 2020, 167: 106469.
- [29] LI J L, LIN T Y, CHEN P L, et al. Mitochondrial function and Parkinson's disease: from the perspective of the electron transport chain [J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 797833.
- [30] CANTÓ C, AUWERX J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2009, 20(2): 98–105.
- [31] GÓMORA-GARCÍA J C, MONTIEL T, HÜTTENRAUCH M, et al. Effect of the ketone body, D- β -hydroxybutyrate, on Sirtuin2-mediated regulation of mitochondrial quality control and the autophagy-lysosomal pathway [J]. *Cells*, 2023, 12(3): 486.
- [32] JIANG Z, YIN X, WANG M, et al. Effects of ketogenic diet on neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Aging Dis*, 2022, 13(4): 1146–1165.
- [33] BOURDENX M, MARTÍN-SEGURA A, SCRIVO A, et al. Chaperone-mediated autophagy prevents collapse of the neuronal metastable proteome [J]. *Cell*, 2021, 184(10): 2696–2714.
- [34] ÜNAL İ, CANSIZ D, BELER M, et al. Sodium-dependent glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin exerts

- neuroprotective effects in rotenone-induced Parkinson's disease model in zebrafish; mechanism involving ketogenesis and autophagy [J]. Brain Res, 2023, 1820: 148536.
- [35] LIZAMA B N, CHU C T. Neuronal autophagy and mitophagy in Parkinson's disease [J]. Mol Aspects Med, 2021, 82: 100972.
- [36] LOOS B, KLIONSKY D J, WONG E. Augmenting brain metabolism to increase macro- and chaperone-mediated autophagy for decreasing neuronal proteotoxicity and aging [J]. Prog Neurobiol, 2017, 156: 90–106.
- [37] NOWELL J, BLUNT E, GUPTA D, et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. Ageing Res Rev, 2023, 89: 101979.
- [38] MONTIEL T, MONTES-ORTEGA L A, FLORES-YÁÑEZ S, et al. Treatment with the ketone body D-β-hydroxybutyrate attenuates autophagy activated by NMDA and reduces excitotoxic neuronal damage in the rat Striatum *in vivo* [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(12): 1377–1387.
- [39] GHOSH A, JANA M, MODI K, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α induces lysosomal biogenesis in brain cells; implications for lysosomal storage disorders [J]. J Biol Chem, 2015, 290(16): 10309–10324.
- [40] CAPUTI V, GIRON M C. Microbiome-gut-brain axis and toll-like receptors in Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1689.
- [41] KAHANA M, WEIZMAN A, GABAY M, et al. Liposome-based targeting of dopamine to the brain: a novel approach for the treatment of Parkinson's disease [J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(6): 2626–2632.
- [42] BOELENS KEUN J T, ARNOLDUSSEN I A, VRIEND C, et al. Dietary approaches to improve efficacy and control side effects of levodopa therapy in Parkinson's disease: a systematic review [J]. Adv Nutr, 2021, 12(6): 2265–2287.
- [43] PHILLIPS M C L, MURTAGH D K J, GILBERTSON L J, et al. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial [J]. Mov Disord, 2018, 33(8): 1306–1314.
- [44] KNIGHT E, GEETHA T, BURNETT D, et al. The role of diet and dietary patterns in Parkinson's disease [J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4472.
- [45] DYŃKA D, KOWALCZE K, PAZIEWSKA A. The role of ketogenic diet in the treatment of neurological diseases [J]. Nutrients, 2022, 14(23): 5003.
- [46] O'NEILL B, RAGGI P. The ketogenic diet: pros and cons [J]. Atherosclerosis, 2020, 292: 119–126.
- [47] MAMELAK M. Parkinson's disease, the dopaminergic neuron and gamma-hydroxybutyrate [J]. Neurol Ther, 2018, 7(1): 5–11.

[收稿日期]2024-07-01