

生酮饮食抗癫痫治疗的机制研究进展

王贞芸¹, 王兰桂²

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月27日; 录用日期: 2022年6月19日; 发布日期: 2022年6月29日

摘要

癫痫是慢性神经系统疾病, 对患者的神经功能造成严重损害, 目前抗癫痫主要包括药物及手术治疗, 但部分难治性癫痫患者经手术治疗或两种以上抗癫痫药物治疗后仍然无法有效控制癫痫发作, 目前国外提倡用生酮饮食治疗难治性癫痫, 并且取得了良好的临床效果, 在1998年对51名患有耐药性癫痫的儿童进行的一项多中心研究显示坚持生酮饮食一年的患儿中43%无癫痫发作, 39%控制了50%~90%的癫痫发作, 但生酮饮食抗癫痫治疗的机制尚不完全明确, 本文就生酮饮食抗癫痫治疗机制的目前的研究进展进行综述。

关键词

生酮饮食, 癫痫, 研究进展

Research Progress on the Mechanism of Ketogenic Diet in Antiepilepsy

Zhenyun Wang¹, Langui Wang²

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: May 27th, 2022; accepted: Jun. 19th, 2022; published: Jun. 29th, 2022

Abstract

Epilepsy is a chronic nervous system disease, which causes serious damage to the neurological function of patients. At present, antiepileptic drug treatment and surgical treatment are the main treatment options, but some patients with refractory epilepsy still can not control epilepsy after surgical treatment or more than two kinds of antiepileptic drugs. At present, ketogenic diet is advocated in foreign countries, and good clinical results have been achieved, a multi center study of 51 children with drug-resistant epilepsy in 1998 showed that 43% of the children who insisted on

ketogenic diet for one year had no seizures, and 39% controlled 50%~90% of the seizures. However, the mechanism of ketogenic diet antiepileptic therapy is not completely clear. This paper reviews the current research progress on the mechanism of ketogenic diet antiepileptic therapy.

Keywords

Ketogenic Diet, Epilepsy, Research Progress

Copyright © 2022 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

抗癫痫治疗的三个主要目标是控制癫痫发作、维持生活质量和避免不良事件,目前以抗癫痫药物治疗为主,约70%的患者通过坚持科学合理的抗癫痫药物治疗能够控制癫痫发作,还有一部分具有明确器质性病变的患者通过手术治疗后可以控制癫痫发作,约30%的癫痫患者的癫痫发作无法得到良好的控制,并且对药物产生了耐药性,进展为难治性癫痫[1],对于这部分患者目前主要的治疗有生酮饮食、经颅磁刺激治疗,国外有学者还提出可以使用激光间质热疗、炎症介质治疗、酶替代疗法等新的治疗方法,其中生酮饮食是难治性癫痫尤其是耐药性癫痫患者最常用的治疗方法,国外已经有很多生酮饮食治疗中心,生酮饮食已被证明对耐药性癫痫及手术治疗无效的癫痫患者有用[2],本文就目前各国学者在生酮饮食抗癫痫的机制方面的研究进展进行综述,为在临床开展生酮饮食抗癫痫治疗提供理论依据。

2. 生酮饮食

疾病的饮食疗法已经有两千多年的历史,希波克拉底记录过禁食治疗癫痫的方法,1911年,巴黎医生格尔帕和玛丽记录了现代第一次将饥饿作为抗癫痫治疗的报告,1921年罗林·特纳·伍迪亚特指出正常禁食患者形成丙酮和 β -羟基丁酸酯(Beta hydroxybutyric acide, β -OHB)等酮体,Russell Wilde及他的同事们认为可以使用一种模拟饥饿状态代谢过程的特殊的饮食来治疗,于是提出癫痫经典的生酮饮食(classic ketogenic diet, CKD) [3]是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食方案,有研究发现95%的癫痫患儿经KD治疗后癫痫发作明显减少,60%的患儿癫痫发作完全控制[4],20世纪50年代随着抗癫痫药物的发现,生酮饮食因其制作过程繁杂、特殊饮食给患者生活带来诸多不便及不良反应出现等因素逐渐被放弃[5]。但是实践证明生酮饮食对难治性癫痫尤其耐药性癫痫具有很好的临床效果,因此目前世界各国形成很多生酮饮食治疗中心并研究出了经典KD、逐步启动KD、最初每日提供20g碳水化合物的改良阿特金斯饮食、改良阿特金斯饮食、低血糖生成指数饮食和中链脂肪酸饮食等[6]六种可供选择的生酮饮食治疗方案,旨在为患者提供制作工序简单、满足对食物口味的需求且能够有效控制癫痫发作的生酮饮食治疗方案,目前生酮饮食不仅仅用于抗癫痫治疗,还被用于治疗帕金森病、神经元病、多发性硬化症、自闭症等神经精神疾病,目前KD也被用于肿瘤及糖尿病等疾病的治疗。

3. 生酮饮食抗癫痫治疗的机制

生酮饮食疗法已经被证明对难治性癫痫尤其耐药性癫痫有良好的临床效果,目前已经被广泛应用于抗癫痫治疗,但该饮食疗法用于抗癫痫治疗的机制较为复杂,根据各国学者的研究,其机制涉及细胞生物学及电生理等多个方面,目前研究比较认可的机制有以下几个方面。

3.1. 酮体对癫痫患者的神经保护作用

酮体通过增加能量代谢使 ATP 生成增加, 激活质膜或表面 KATP (sKATP)通道和 mitoKATP 通道, 导致膜电位稳定, 突触兴奋性降低, 提高线粒体功能及抗氧化作用, 助于抵抗神经元损伤, 保护海马突触的结构和功能的完整性[7]。 β -OHB 可能是一种小胶质细胞稳定剂, β -OHB 能够减轻激活相关的小胶质细胞变化, 小胶质细胞能够代谢 β -OHB 和乙酰乙酸(acetoacetic acid, AcAc), 并通过激活不同的信号通路发挥作用, 例如抑制组蛋白去乙酰化和激活小胶质细胞 GRP109A 受体抑制了小胶质细胞的激活, 并促进了神经保护性小胶质细胞表型, 有利于脑组织病变所致癫痫患者的神经功能恢复。酮体还可以促进大鼠大脑皮质中缺氧诱导因子-1- α (Hypoxia-inducible factor-1- α , HIF-1 α)的蛋白表达, HIF-1 α 促进血管内皮生长因子的生成, 从而促进脑部小血管的生成及脑组织的恢复, 从而改善认知功能[8]。

3.2. 酮体改变癫痫患者的神经递质水平

癫痫患者通常有兴奋性神经递质及其受体含量增高及功能加强, 抑制性神经递质及其受体含量下降, 神经系统的兴奋性增高, 从而导致脑部神经元高度同步化放电引起癫痫发作。KD 可以使大脑中 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、胍丁胺、单胺类、神经肽 γ 等抑制性神经递质生成增加, 谷氨酸等兴奋性神经递质减少, 降低神经系统的兴奋性, 抑制神经元异常放电, 发挥控制癫痫发作的作用。例如酮体使得星形胶质细胞突触上的兴奋性谷氨酸转化为谷氨酰胺, 谷氨酰胺可以转化为抑制性神经递质 GABA, 这个过程实现了兴奋性神经递质向抑制性神经递质转化, 利于癫痫发作的控制。胍丁胺是氨基酸发生精氨酸脱羧合成的二胺, 可作用于括组胺、肾上腺素和谷氨酸等不同的神经递质受体, 胍丁胺已被证明阻断谷氨酸 NMDA 受体、咪唑和肾上腺素能受体等机制来升高癫痫发作的阈值, 发挥抗癫痫作用[9]。KD 还能影响去甲肾上腺素及 5-羟色胺等兴奋性神经递质的作用, 例如 KD 通过抑制去甲肾上腺素传递导致 NE 抑制, 并且 KD 大鼠的癫痫发作潜伏期与去甲肾上腺素合成相关基因被敲除的大鼠相似, KD 可以增加 5-羟色胺与 5 羟色胺 1A 受体结合从而降低神经系统的兴奋性[10], 这两种作用都可以引起神经系统兴奋性降低, 去极化能力下降从而发挥抗癫痫作用。

3.3. 酮体影响神经细胞膜上的离子通道

离子通道的功能是神经细胞兴奋性的基础, 也是神经元高度同步化放电导致癫痫发作的必要条件, 在 KD 治疗期间, 脑内葡萄糖含量降低及 ATP\ADP 比率的变化导致神经细胞膜上 ATP 敏感性钾通道的更大开放, 随后出现超极化, 神经元兴奋性降低, 癫痫阈值增加, 并且 KD 使多不饱和脂肪酸 (polyunsaturated fatty acids, PUFA)的合成增加, PUFA 结合并激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)亚型, PPAR γ 不仅能诱导突触功能更稳定、神经元兴奋性降低和能量储备增加, 利于控制癫痫发作, 还可以激活 K2P 通道和 Na-K-ATP 酶, 阻断电压门控钠和钙通道, 使得神经元膜内阴离子增多, 去极化阈值增高, 阻碍神经元异常放电[11]。KD 可以让非选择性阳离子电流的减少, 研究者发现[12], 将 β -OHB 添加到培养谷氨酸能神经元的葡萄糖中可降低钙信号传导, 用 β -OHB 处理切片培养可通过开放 ATP 敏感钾通道降低黑质中的突触传递, 黑质 GABA 能神经元的自发放电减少。高浓度的 AcAc 也可抑制海马锥体细胞中的电压依赖性钙通道, 从而降低海马的兴奋性[13], 以上研究均可证明 KD 可以通过改变多种离子通道来改变神经元的兴奋性, 从而发挥抗癫痫作用。

3.4. 生酮饮食对 mTOR 信号通路的影响

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)属于磷脂酰肌醇 3-激酶相关激酶家

族, mTORC1 和 mTORC2 两种复合蛋白组成[14], mTOR 参与神经元结构发育和功能成熟, 结节性硬化症、癫痫、脑肿瘤和神经退行性疾病等多种神经系统疾病都会出现 mTOR 活性的变化, mTOR 诱导细胞死亡、神经发生、轴突发芽以及自发性癫痫的发生, 匹罗卡品诱导的癫痫患者 mTOR 强烈的激活[15]。mTOR 通路基因的细胞突变在局灶性皮质发育不良的癫痫患者的病因中起主要作用, mTOR 功能突变或编码 mTOR 抑制剂的基因(如 TSC1、TSC2、PTEN 和 DEPDC5)功能丧失性突变引起 mTOR 通路失调, 通过调节离子通道和受体的表达水平诱导神经元的兴奋性增高从而发生癫痫, 并且癫痫发作本身也会导致 mTOR 激活, KD 通过降低 Kcna1null 小鼠中 AMPK、pS6 和 p4EBP1 等因子的表达从而抑制 mTOR 信号通路, 降低神经元的兴奋性, 含有中链脂肪酸的 KD 降低小鼠 mTORC1 和 P70Sk 激酶的表达也是抑制 mTOR 信号通路重要途径[16], 这是 KD 抗癫痫治疗的重要机制。

3.5. 生酮饮食可以导致表观遗传学的变化

生酮饮食可以导致癫痫发生及神经功能损害相关的基因修饰, 导致表观遗传学变化从而发挥抗癫痫作用。DNA 甲基化增强可通过改变相关蛋白质表达来引起癫痫发作, DNA 甲基化由 DNA 甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化, 癫痫患者大脑中腺苷水平降低, 改变 S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosinehomocysteine, SAH)水解酶反应的平衡, 使 DNA 甲基转移酶活性的抑制剂 SAH 形成减低, 从而导致 DNA 甲基化增强, 研究者在切除海马体的人类 TLE 样本中, 发现了甲基化增加和减少的基因靶点[17]。有证据表明, KD 治疗降低了促进腺苷清除的腺苷激酶活性, 从而增加腺苷的浓度, 腺苷的浓度增加不仅间接抑制了 DNA 甲基化, 并且促进了 A1 受体的激活, A1 受体通过突触前抑制谷氨酸能神经元作用和增强钾通道的突触后超极化作用降低神经系统的兴奋性[3], 阻碍神经元异常放电及癫痫发作。组蛋白乙酰化在神经功能保护及损伤修复中发挥重要作用, 组蛋白的乙酰化和脱乙酰化分别由组蛋白乙酰转移酶和组蛋白脱乙酰基酶(Histone deacetylase, HDAC)介导, 癫痫发作触发了 GluR2 基因位点组蛋白 H4 的去乙酰化, 增加神经元兴奋性[17]。酮体特异性抑制 HDAC2 和 HDAC3 的活性从而抑制组蛋白的去乙酰化, 增加了乙酰组蛋白 H3 (K9/K14)、和乙酰组蛋白 H4 (K12), 从而降低神经元的兴奋性[18]。 β -OHB 可以增加抗氧化酶过氧化氢酶和锰超氧化物歧化酶调节的基因转录的乙酰化, 这可以降低超氧化物的生成, 降低神经细胞的氧化损害, 这也是通过降低氧化应激来保护癫痫患者神经功能恢复的重要机制[19]。cPLA2 和 clusterin 基因及其执行分子组织蛋白酶-E 在突触重塑和膜修复中起关键作用, 癫痫患者的 cPLA2 的激活是神经元中突触损伤的原因, 生酮饮食改变 cPLA2/clusterin 的表达并抑制自噬相关基因表达, 减轻癫痫患者异常的海马苔藓纤维发芽[6], 从而改善癫痫患者的认知等神经功能[20]。

3.6. KD 通过影响某些蛋白质的功能而发挥抗癫痫作用

KD 可以通过改变神经细胞的信号传导通路或提高某些蛋白合成相关的酶活性来改变神经功能相关蛋白质的合成, 从而发挥抗癫痫和神经保护作用。神经调节蛋白 1 (Neuromodulin-1, NRG1)在神经发育、GABA 能回路组装和突触可塑性中发挥重要作用, 研究表明[21] KD 治疗后 NRG1 表达显著升高, NRG1/ErbB4 信号对 GABA 能活性和癫痫发作的控制有至关重要的作用[1]。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种与神经可塑性、长时程增强和突触发生有关的调节因子, 其含量的降低与癫痫的发生及癫痫患者认知功能下降有关, 据研究, 在 mTOR 和 AMPK 相关的两条信号通路参与下, KD 增加了成熟 BDNF 蛋白(mBDNF)与其前体(proBDNF)的比率, 并且导致脑和肝脏中脑源性神经营养因子(BDNF)表达的昼夜规律变化[22], 从而改善癫痫患者兴奋毒性和氧化应激导致的神经功能损害。胰岛素样生长因子(IGF1)也是由 KD 介导的神经保护性营养因子, KD 可能会增强 IGF1 的活性, 从而提高能量利用率, 并对癫痫发作提供保护[23]。

3.7. KD 清除氧自由基减少氧化损伤

KD 用脂肪代替碳水化合物进行代谢供能, 提高神经细胞的能量代谢, 并且能清除氧自由基, 改善线粒体功能, 减少活性氧的生成及增加还原性谷胱甘肽的生成来减轻癫痫患者脑组织的氧化损伤, 从而改善癫痫患者的神经功能。Haces 等人的研究证明[24], β -OHB 和 AcAc 都能够直接清除羟自由基(OH), 而 AcAc 能够清除次氯酸(HOCl)和单线态氧(Singlet oxygen, $1O_2$), 因此 KD 可以清除氧自由基, 降低氧化应激, 逆转线粒体损伤, AcAc 与琥珀酰 CoA 的反应能产生琥珀酸酯, 而 KD 增加复合物 II 活性(琥珀酸脱氢酶活性), 因此 KD 可以增加呼吸链的作用, 提高氧的利用, 改善氧化应激。过氧化物酶体增殖物激活受体 gamma2 (PPAR γ 2)的剪接变体是一种营养调节转录因子, KD 通过增加 PPAR γ 的内源性配体的长链脂肪酸, 激活 PPAR γ 2, PPAR γ 2 调节与线粒体生成、抗炎和抗氧化活性有关的多种基因, 从而增加海马过氧化氢酶 mRNA 和蛋白质, 在过氧化氢酶催化下过氧化氢分解为水和氧, 从而防止活性氧物种(Reactive oxygen species, ROS)的形成[25], 从而通过减轻脑组织的氧化损伤来发挥抗癫痫作用。谷胱甘肽(Glutathione, GSH)是一种酶辅, 能参与氧化还原反应, 并防止活性氧生成, 对氧化应激抑制作用[26]。癫痫发作会导致线粒体 GSH 的耗竭, 生酮饮食可以使谷氨酸半胱氨酸连接酶(Glutamic cysteine ligase, GCL)活性的增加, 该酶是 GSH 合成过程中的关键酶, GCL 催化亚单位 GCLC 和调节亚单位 GCLM 的表达增强, GSH 生成增加, 并且 KD 还可以使与 GSH 抗氧化途径相关的 NFE2 相关因子增加[26] [27], 从而促进抗氧化机制, 减轻神经功能损害。

3.8. KD 通过改善肠道微生物群发挥抗癫痫作用

人体肠道内有很多肠道微生物种群, 耐药性癫痫患者个体的肠道微生物种群发生了显著变化, 罕见菌群水平异常升高。肠道微生物群通过内分泌、免疫和代谢系统的变化等途径影响大脑的行为、认知和生理功能[28]。研究认为自身免疫性癫痫与肠道微生物群密切相关, 癫痫与肠道微生物自发分泌促炎细胞因子(interleukin-6 和 interleukin- 1β)水平升高之间存在显著联系, 促炎细胞因子是驱动和调节人类 Th17 反应的关键, 而自身免疫反应是癫痫发作的重要机制之一, 药物敏感型癫痫患者相比, 耐药型癫痫患者的微生物群组成不同, 耐药患者补充益生菌治疗可降低癫痫发作频率, 充分说明癫痫发作与肠道微生物群改变有关, 饮食是改变肠道微生物群的重要方法, 研究证明, KD 可以使肠道微生物群的多样性降低, 而对羟基苯甲酸酯类和粘液阿克曼菌的相对丰度增加, 这些特定的变化可能影响海马中 GABA 和谷氨酸水平从而发挥抗癫痫作用[29], ω 3 脂肪酸改变肠道微生物群并且减少慢性炎症的发生, 这可能与减轻自身免疫性疾病有关。

4. 总结与展望

综上所述, KD 抗癫痫治疗虽然取得了肯定的临床效果, 各国学者对 KD 治疗的机制也进行了大量研究, 但是其机制目前尚不完全清楚, 并且因其制作工序复杂及出现一些常见的不良反应而不能被所有癫痫患者接受, 因此仍需要进一步研究其机制并制定出更加科学简单的 KD 制作方法及完善微量元素补充方案, 使得生酮饮食疗法能够被更多癫痫患者尤其难治性癫痫患者接受并从中获益。

参考文献

- [1] Sourbron, J., Klinkenberg, S., van Kuijk, S.M.J., *et al.* (2020) Ketogenic Diet for the Treatment of Pediatric Epilepsy: Review and Meta-Analysis. *Child's Nervous System*, **36**, 1099-1109. <https://doi.org/10.1007/s00381-020-04578-7>
- [2] Ułamek-Kozioł, M., Czuczwar, S.J., Januszewski, S., *et al.* (2019) Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*, **11**, 2510. <https://doi.org/10.3390/nu11102510>
- [3] Neves, G.S., Lunardi, M.S., Lin, K., *et al.* (2021) Ketogenic Diet, Seizure Control, and Cardiometabolic Risk in Adult

- Patients with Pharmacoresistant Epilepsy: A Review. *Nutrition Reviews*, **79**, 931-944. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa112>
- [4] Zarnowska, I.M. (2020) Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*, **12**, 2616. <https://doi.org/10.3390/nu12092616>
- [5] D'Andrea Meira, I., Romão, T.T., Pires Do Prado, H.J., et al. (2019) Ketogenic Diet and Epilepsy: What We Know So Far. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, Article No. 5. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00005>
- [6] Lambrechts, D.A.J.E., de Kinderen, R.J.A., Vles, J.S.H., et al. (2018) A Randomized Controlled Trial of the Ketogenic Diet in Refractory Childhood Epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, **137**, 152-154. <https://doi.org/10.1111/ane.12802>
- [7] Kim, D.Y., Abdelwahab, M.G., Lee, S.H., et al. (2015) Ketones Prevent Oxidative Impairment of Hippocampal Synaptic Integrity through KATP Channels. *PLOS ONE*, **10**, e119316. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119316>
- [8] Grigolon, R.B., Gerchman, F., Schöffel, A.C., et al. (2020) Mental, Emotional, and Behavioral Effects of Ketogenic Diet for Non-Epileptic Neuropsychiatric Conditions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, **102**, Article ID: 109947. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109947>
- [9] Calderón, N., Betancourt, L., Hernández, L., et al. (2017) A Ketogenic Diet Modifies Glutamate, Gamma-Aminobutyric Acid and Agmatine Levels in the Hippocampus of Rats: A Microdialysis Study. *Neuroscience Letters*, **642**, 158-162. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.02.014>
- [10] Ricci, A., Idzikowski, M.A., Soares, C.N., et al. (2020) Exploring the Mechanisms of Action of the Antidepressant Effect of the Ketogenic Diet. *Reviews in the Neurosciences*, **31**, 637-648. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2019-0073>
- [11] Verrotti, A., Iapadre, G., Di Francesco, L., et al. (2020) Diet in the Treatment of Epilepsy: What We Know So Far. *Nutrients*, **12**, 2645. <https://doi.org/10.3390/nu12092645>
- [12] Barry, D., Ellul, S., Watters, L., et al. (2018) The Ketogenic Diet in Disease and Development. *International Journal of Developmental Neuroscience*, **68**, 53-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.04.005>
- [13] Augustin, K., Khabbush, A., Williams, S., et al. (2018) Mechanisms of Action for the Medium-Chain Triglyceride Ketogenic Diet in Neurological and Metabolic Disorders. *The Lancet Neurology*, **17**, 84-93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30408-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30408-8)
- [14] Chen, Y. and Zhou, X. (2020) Research Progress of mTOR Inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **208**, Article ID: 112820. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112820>
- [15] Switon, K., Kotulska, K., Janusz-Kaminska, A., et al. (2017) Molecular Neurobiology of mTOR. *Neuroscience*, **341**, 112-153. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.11.017>
- [16] Ko, A., Sim, N.S., Choi, H.S., et al. (2022) Efficacy of the Ketogenic Diet for Pediatric Epilepsy According to the Presence of Detectable Somatic mTOR Pathway Mutations in the Brain. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, **18**, 71-78. <https://doi.org/10.3988/jcn.2022.18.1.71>
- [17] Murugan, M. and Boison, D. (2020) Ketogenic Diet, Neuroprotection, and Antiepileptogenesis. *Epilepsy Research*, **167**, Article ID: 106444. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106444>
- [18] Zhao, M., Huang, X., Cheng, X., et al. (2017) Ketogenic Diet Improves the Spatial Memory Impairment Caused by Exposure to Hypobaric Hypoxia through Increased Acetylation of Histones in Rats. *PLOS ONE*, **12**, e174477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174477>
- [19] Simeone, T.A., Simeone, K.A. and Rho, J.M. (2017) Ketone Bodies as Anti-Seizure Agents. *Neurochemical Research*, **42**, 2011-2018. <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2253-5>
- [20] Ni, H., Zhao, D.J. and Tian, T. (2016) Ketogenic Diet Change cPLA2/Clusterin and Autophagy Related Gene Expression and Correlate with Cognitive Deficits and Hippocampal MFs Sprouting Following Neonatal Seizures. *Epilepsy Research*, **120**, 13-18. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.11.021>
- [21] Wang, J., Huang, J., Yao, S., et al. (2021) The Ketogenic Diet Increases Neuregulin 1 Expression via Elevating Histone Acetylation and Its Anti-Seizure Effect Requires ErbB4 Kinase Activity. *Cell & Bioscience*, **11**, 93. <https://doi.org/10.1186/s13578-021-00611-7>
- [22] Genzer, Y., Dadon, M., Burg, C., et al. (2016) Effect of Dietary Fat and the Circadian Clock on the Expression of Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF). *Molecular and Cellular Endocrinology*, **430**, 49-55. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.04.015>
- [23] Li, R.J., Liu, Y., Liu, H.Q., et al. (2020) Ketogenic Diets and Protective Mechanisms in Epilepsy, Metabolic Disorders, Cancer, Neuronal Loss, and Muscle and Nerve Degeneration. *Journal of Food Biochemistry*, **44**, e13140. <https://doi.org/10.1111/jfbc.13140>
- [24] Greco, T., Glenn, T.C., Hovda, D.A., et al. (2016) Ketogenic Diet Decreases Oxidative Stress and Improves Mitochondrial Respiratory Complex Activity. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **36**, 1603-1613.

<https://doi.org/10.1177/0271678X15610584>

- [25] Knowles, S., Budney, S., Deodhar, M., *et al.* (2018) Ketogenic Diet Regulates the Antioxidant Catalase via the Transcription Factor PPARgamma2. *Epilepsy Research*, **147**, 71-74. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.009>
- [26] Napolitano, A., Longo, D., Lucignani, M., *et al.* (2020) The Ketogenic Diet Increases *in Vivo* Glutathione Levels in Patients with Epilepsy. *Metabolites*, **10**, 504. <https://doi.org/10.3390/metabo10120504>
- [27] Rogawski, M.A., Löscher, W. and Rho, J.M. (2016) Mechanisms of Action of Antiseizure Drugs and the Ketogenic Diet. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **6**, a22780. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022780>
- [28] Pittman, Q.J. (2020) A Gut Feeling about the Ketogenic Diet in Epilepsy. *Epilepsy Research*, **166**, Article ID: 106409. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2020.106409>
- [29] Fan, Y., Wang, H., Liu, X., *et al.* (2019) Crosstalk between the Ketogenic Diet and Epilepsy: From the Perspective of Gut Microbiota. *Mediators of Inflammation*, **2019**, Article ID: 8373060. <https://doi.org/10.1155/2019/8373060>