

急性脊髓损伤饮食调节方法的研究进展

The research progress of diet method in acute spinal cord injury

张 芹, 洪 毅, 刘舒佳, 姜树东

(首都医科大学康复医学院 中国康复研究中心北京博爱医院脊柱脊髓外科 100068 北京市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2016.06.11

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2016)-06-0549-03

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种致残性疾病,严重影响患者的生活质量,因而一直以来都是临床研究的热点、难点。为了改善急性脊髓损伤的神经功能,研究者在多个领域展开探索,如手术减压,药物治疗,低温处理、细胞疗法等,但效果均不甚明显。在脊髓神经再生方面尚未取得明显进展的情况下^[1],急性脊髓损伤后神经元的保护就显得更为重要。近年来,研究者发现通过饮食调节的方法,也可达到神经保护的作用,并将饮食调节方法用于儿童难治性癫痫、阿尔茨海默病和亨廷顿症等的临床治疗,均取得不错的治疗效果^[2-7]。现就急性脊髓损伤后与神经保护相关的四种饮食调节方法的研究现状综述如下。

1 限制性饮食(dietary restriction)

限制性饮食是一种只改变饮食的形式、进食的时间和热量,仍然提供足够营养物质的饮食方法。在过去的 100 多年里,限制性饮食已被证实可以延长许多生物的寿命,包括酵母、蠕虫、苍蝇、小鼠、大鼠、狗和牛等生物^[2]。

目前有关限制性饮食神经保护作用的机制有几点假说:(1)限制性饮食可减少活性氧(ROS)的产生,减少氧化反应^[3-4];(2)可增强抗氧化剂(铜锌超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽)的作用,减少脂质过氧化反应,促进红藻氨酸侵入后神经元的存活^[5];(3)能够增加轴突的突触可塑性,增加 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)亚基受体 NR2B 的数量,进而促进皮质脊髓束的轴突再生^[6];(4)24h 禁食期间可增加血酮水平,减少炎症因子和 ROS 的产生^[7];且禁食之后 24h 的随意进食(是正常摄入量的 140%~160%),可通过改变基本的代谢途径引起神经功能恢复,如对 mTOR 信号通路的刺激,使 mTOR 水平提高,抑制神经细胞的凋亡,增强皮质脊髓束的再生能力^[8]。

Mattson 等^[9]的研究在包括中风的几个模型中发现,患者在急性脑损害前的几个月,预防性的饮食限制可增加脑源性神经营养因子的受体数量,具有神经保护和促进神

经功能恢复的作用。Plunet 等^[10]进一步研究了预防性的限制性饮食对急性脊髓损伤的影响,结果发现与对照组相比,造模后 4 周,限制性饮食组的大鼠前肢运动功能有明显恢复;造模后 6 周限制性饮食组的病灶面积较小,而且残余较多的灰质。

间歇性禁食(intermittent fasting)是限制性饮食方案之一,其方法是隔日禁食,即先让研究对象禁食 24h,而在随后的 24h 可以随意进食,如此循环数天。Jeong 等^[7]研究显示,急性脊髓损伤后,间歇性禁食可以提高大鼠胸脊髓损伤的后肢运动功能。由于间歇性禁食可减少大约 30%~40%的热量摄入,这种减少同样可能影响到实验结果^[11]。为了排除干扰,Plunet 等^[10]通过两种形式的限制性饮食对颈脊髓损伤的大鼠进行了进一步的实验,一组是单纯热量限制组,即每天减少 40%卡路里的热量摄入;另一组是间歇性禁食组。3 周后发现间歇性禁食组的神经保护作用更好,从而得出结论:单纯的热量限制不能产生与间歇性禁食相同的效果。作者认为喂食与禁食的时间间隔或许是神经功能恢复的影响因素。

2 生酮饮食(ketogenic diet)

生酮饮食是一种高脂、低碳水化合物和适当蛋白质的饮食,其目的是模拟人体在饥饿状态时,由脂肪代谢产生的酮体作为供能物质的过程。生酮饮食用于治疗儿童难治性癫痫已有数十年的历史,其有效性和安全性已得到了肯定^[12]。其促进神经功能恢复的可能机制有:(1)生酮饮食通过增加线粒体解偶联蛋白的表达和活性,从而减少 ROS 的产生^[13];(2)酮体通过增加 NADH 氧化、提高钙诱导的线粒体渗透性转换复合体的阈值、增加线粒体 ATP 生成等途径抑制线粒体的渗透性转换,减少细胞内的 Ca^{2+} 浓度,从而减少活性氧的生成,减轻钙超载,改善神经细胞的代谢,起到神经保护的作用^[14,15];(3)热量及葡萄糖代谢的减少,能降低相关炎症介质[主要为肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素 6(IL-6)]的产生,减轻炎症反应;同时也可减少氧化反应的发生,减少 ROS^[16,17]的产生;(4)生酮饮食可减少碳水化合物的摄入,从而增加胰岛素样生长因子(IGF-1)的活动。IGF-1 可防止过氧化氢和淀粉样蛋白 A β 所导

第一作者简介:女(1988-),硕士在读,研究方向:脊柱脊髓损伤与神经康复

电话:(010)87569068 E-mail:2767348230@qq.com

通讯作者:洪毅 E-mail:hongyihyy@163.com

致的神经元死亡,因此具有神经保护的作用^[18]; (5)生酮饮食可增加一些神经生长因子的表达,包括神经营养因子-3 (NT-3)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF),有利于神经细胞的存活,增加突触可塑性,从而促进神经功能的恢复^[16]。

Streijger 等^[19]进行了生酮饮食对急性脊髓损伤影响的研究。他们把急性颈脊髓损伤的大鼠分成两组,一组是“标准饮食”组,另一组是“3:1 的生酮饮食”组,即脂肪:碳水化合物+蛋白质为 3:1,经过 12 周的观察研究发现,经生酮饮食喂养后大鼠的前肢功能可达到更好的恢复。为了证明生酮饮食的方法对治疗临床急性脊髓损伤患者的安全性与可行性,Guo 等^[20]对 10 例临床脊髓损伤患者进行生酮饮食的研究发现,生酮饮食能够提高脊髓损伤患者的神经功能,并能维持血糖的正常水平。其研究结果表明对急性脊髓损伤患者进行生酮饮食是安全可行的。

3 多不饱和脂肪酸饮食

ω -3 多不饱和脂肪酸 (ω -3PUFAs) 是磷脂的重要成分,参与细胞膜的构成,主要由 α -亚麻酸、二十碳五烯酸、二十二碳六烯酸、二十二碳五烯酸组成,其中二十二碳六烯酸 (DHA) 对神经功能的保护发挥着至关重要的作用。有报道支持 ω -3PUFAs 有诱导神经功能恢复的作用^[21],对阿尔茨海默病^[22]和亨廷顿症^[23]的治疗有效。

ω -3PUFAs 神经保护作用的机制主要是抑制炎症反应和氧化反应。Endres^[24]发现补充 ω -3PUFAs 可以减少单核细胞分泌白介素-1 的能力,减少炎症的发生。另外,多不饱和脂肪酸被证实能够阻断电压门控钠离子和钙离子通道^[25],从而激活过氧化物酶,调节神经细胞膜受体^[26]或诱使线粒体解耦联蛋白的表达,减少活性氧 (ROS) 的产生,减轻神经损伤和死亡^[27,28]。

二十碳五烯酸 (EPA) 是一种 ω -3PUFAs,是 DHA 生物合成的前体。Lim 等^[29]研究了 EPA 对胸脊髓损伤模型的影响。他们将胸脊髓 (T12) 损伤的大鼠平均分成两组: (1) 对照组,通过尾静脉注射 0.9% 的生理盐水; (2) EPA 组,注射 EPA (250nmol/kg, 5ml/kg)。实验 1 周后观察到,与对照组相比, EPA 组残余较多的神经细胞。Heller 等^[30]通过实验动物模型证实, DHA 有利于各种类型的急性脊髓损伤神经功能恢复^[31]。Lim 等^[32]进一步探讨了不同途径补充 DHA 对神经功能恢复的影响,结果发现 DHA 通过静脉注射和饮食两种途径均可提高急性胸脊髓损伤小鼠的肢体运动功能,且两种途径联合使用效果更好。Ward 等^[33]证实 DHA 对白质有保护作用,可以减少轴突损害。

4 Fortasyn connect (FC) 饮食

FC 是一种多营养成分饮料,包含 ω -3 多不饱和脂肪酸 (如 DHA 和 EPA)、胆碱、尿苷、磷脂、叶酸、维生素 (B6、B12、C、E) 和硒等^[34],由 Wurtman 在自己的实验室内配制并注册为 Fortasyn Connect (FC)。已有研究证明 FC 对治疗

阿尔茨海默病有效^[35,36]。脊髓损伤后,轴突胶质瘢痕长入,硫酸软骨素 (CSPGs) 减少,再生抑制分子表达的髓磷脂量增加,如轴索过度生长抑制因子等^[37]。而长期补充 FC 可减少巨噬细胞在病灶的聚集,增加对神经的保护,为轴突再生创造条件^[38];可显著降低轴索过度生长抑制因子的表达,缩小病灶和瘢痕大小,减少再生机制的阻碍因素,有利于轴突的再生^[39]。

Cansev 等^[38]研究了 FC 喂食期限、喂食剂量对神经功能恢复的影响。结果发现,较长时间 (6 周)、中等剂量的 FC 饮食才能促进颈脊髓损伤大鼠运动功能的恢复,证明饮食干预结合特定营养补充方案能够保护神经、促进神经功能恢复。

综上所述,在目前仍缺乏公认有效的方案治疗脊髓损伤的情况下,饮食调节作为一种新方法,经动物实验和少量临床研究证实,具有安全可行、简洁有效的优点,其作用机制的合理性也得到了验证,为脊髓损伤的治疗提供了新的思路,是今后科研、临床治疗的新方向。但是,人类脊髓损伤后进食和消化功能明显下降,如何在临床开展该方面的研究,是否可以通过肠内营养的途径达到饮食调节的目的仍然是一个问题,其治疗急性脊髓损伤的具体机制尚不完全清楚,仍需要进一步的研究探索。

5 参考文献

1. Yilmaz T, Kaptanoglu E. Current and future medical therapeutic strategies for the functional repair of spinal cord injury [J]. World J Orthop, 2015, 6(1): 42-55.
2. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, et al. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans [J]. Annu Rev Med, 2003, 54(1): 131-152.
3. Dubey A, Forster MJ, Lal H, et al. Effect of age and caloric intake on protein oxidation in different brain regions and on behavioral functions of the mouse [J]. Arch Biochem Biophys, 1996, 333(1): 189-197.
4. Guo Z, Ersoz A, Butterfield DA, et al. Beneficial effects of dietary restriction on cerebral cortical synaptic terminals: preservation of glucose and glutamate transport and mitochondrial function after exposure to amyloid beta-peptide, iron, and 3-nitropropionic acid [J]. J Neurochem, 2000, 75(1): 314-320.
5. Sharma S, Kaur G. Neuroprotective potential of dietary restriction against kainate-induced excitotoxicity in adult male Wistar rats [J]. Brain Res Bull, 2005, 67(6): 482-491.
6. Plunet WT, Streijger F, Lam CK, et al. Dietary restriction started after spinal cord injury improves functional recovery [J]. Exp Neurol, 2008, 213(1): 28-35.
7. Jeong M, Plunet W, Streijger F, et al. Intermittent fasting improves functional recovery after rat thoracic contusion spinal cord injury [J]. J Neurotrauma, 2011, 28(3): 479-492.
8. Liu K, Lu Y, Lee JK, et al. PTEN deletion enhances the regenerative ability of adult corticospinal neurons [J]. Nat Neu-

- roschi, 2010, 13: 1075–1081.
9. Mattson MP. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective[J]. *Annu Rev Nutr*, 2005, 25(1): 237–260.
10. Plunet WT, Lam CK, Lee JH, et al. Prophylactic dietary restriction may promote functional recovery and increase lifespan after spinal cord injury [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1198(Suppl 1): E1–E11.
11. Martin B, Pearson M, Kebejian L, et al. Sex-dependent metabolic, neuroendocrine, and cognitive responses to dietary energy restriction and excess[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(9): 4318–4333.
12. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 500–506.
13. Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, et al. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(4): 576–580.
14. Kim do Y, Simeone KA, Simeone TA, et al. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(1): 77–87.
15. Kim do Y, Vallejo J, Rho JM. Ketones prevent synaptic dysfunction induced by mitochondrial respiratory complex inhibitors[J]. *J Neurochem*, 2010, 114(1): 130–141.
16. Maalouf M, Rho JM, Mattson MP. The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies[J]. *Brain Res Rev*, 2009, 59(2): 293–315.
17. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(5): 911–919.
18. Russo VC, Gluckman PD, Feldman EL, et al. The insulin-like growth factor system and its pleiotropic functions in brain[J]. *Endocr Rev*, 2005, 26(7): 916–943.
19. Streijger F, Plunet WT, Lee JH, et al. Ketogenic Diet Improves Forelimb Motor Function after Spinal Cord Injury in Rodents[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e78765.
20. Guo C, Zhou J, Wu X, et al. A clinical trial of ketogenic diet in patients with acute spinal cord injury: safety and feasibility[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2014, 34(4): 571–575.
21. King VR. Omega-3 fatty acids improve recovery, whereas Omega-6 fatty acids worsen outcome, after spinal cord injury in the adult rat[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(17): 4672–4680.
22. Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(10): 1402–1408.
23. Puri BK, Bydder GM, Counsell SJ, et al. MRI and neuropsychological improvement in Huntington disease following ethyl-EPA treatment[J]. *Neuroreport*, 2002, 13(1): 123–126.
24. Endres S. n-3 polyunsaturated fatty acids and human cytokine synthesis[J]. *Lipids*, 1996, 31(Suppl): S239–S242.
25. Voskuyl RA, Vreugdenhil M. Effects of essential fatty acids on voltage-regulated Ionic channels and seizure thresholds in animals[C]. *Fatty Acids: Physiological and Behavioral Functions*, 2001: 63–78.
26. Jeong EA, Jeon BT, Shin HJ, et al. Ketogenic diet-induced peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation decreases neuroinflammation in the mouse hippocampus after kainic acid-induced seizures[J]. *Exp Neurol*, 2011, 232(2): 195–202.
27. Kim do Y, Hao J, Liu R, et al. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e35476.
28. Milder J, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet [J]. *Epilepsy Res*, 2012, 100(3): 295–303.
29. Lim S, Huang W, Hall JC, et al. The acute administration of eicosapentaenoic acid is neuroprotective after spinal cord compression injury in rats [J]. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids(PLEFA)*, 2010, 83(4–6): 193–201.
30. Heller AR, R Ssler S, Litz RJ, et al. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(4): 972–979.
31. Kwon BK, Okon EB, Tsai E, et al. A grading system to evaluate objectively the strength of pre-clinical data of acute neuroprotective therapies for clinical translation in spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(8): 1525–1543.
32. Lim S, Huang W, Hall JC, et al. Improved outcome after spinal cord compression injury in mice treated with docosahexaenoic acid[J]. *Exp Neurol*, 2013, 239(1): 13–27.
33. Ward RE, Huang W, Curran OE, et al. Docosahexaenoic acid prevents white matter damage after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(10): 1769–1780.
34. van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(3): 459–479.
35. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2010, 6(1): 1–10.
36. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(1): 225–236.
37. Young W. Spinal Cord Regeneration[J]. *Cell Transplantation*, 2014, 23(4): 573–611.
38. Cansev M, van Wijk N, Turkyilmaz M, et al. Specific multi-nutrient enriched diet enhances hippocampal cholinergic transmission in aged rats[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(1): 344–351.
39. Chen MS, Huber AB, van der Haar ME, et al. Nogo-A is a myelin-associated neurite outgrowth inhibitor and an antigen for monoclonal antibody IN-1[J]. *Nature*, 2000, 403: 434–439.

(收稿日期:2015-12-07 末次修回日期:2016-01-13)

(本文编辑 彭向峰)