

· 综述 ·

生酮饮食与肿瘤治疗

¹ 鲁运新, ² 石汉平 (1 华南肿瘤学国家重点实验室, 中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科, 广州 510060;

2 中山大学附属第一医院外科, 广州 510080)

摘要: 目的 总结生酮饮食种类及其在肿瘤治疗中的研究进展, 归纳其抗肿瘤作用机制及临床应用前景。方法 以“生酮饮食、肿瘤”作为关键词检索 pubmed 数据库获得相关文献。结果 肿瘤细胞比正常细胞更加依赖葡萄糖的供给, 生酮饮食限制碳水化合物的摄入, 抑制肿瘤相关信号通路的传导, 发挥抗肿瘤作用。结论 生酮饮食单用或联合放化疗可以抑制动物模型的肿瘤生长, 但临床应用尚需大规模前瞻性临床试验的结果。

关键词: 生酮饮食; 肿瘤; 治疗

Ketogenic diet and cancer treatment

LU Yun-xin¹ SHI Han-ping²

¹State Key Laboratory of Oncology in South China; Department of Medical Oncology, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060; ²Department of Surgery, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080

Abstract: Objective To summarize the various types of ketogenic diet and its research progress in cancer treatment. **Methods** Related articles were retrieved by searching the pubmed database with the key words “ketogenic diet” and “cancer”. **Results** The malignant transformed cells were more dependent on glucose supply than their normal counterparts. Ketogenic diet, low in carbohydrate, exerts anti-neoplastic character by inhibiting the tumor-related signal transduction. **Conclusions** Ketogenic diet, alone or combined with chemo-radio-therapy could hamper tumor growth in rodents, whereas its clinical application warrants large-scale prospective clinical trials.

Key Words: Ketogenic diet; Cancer; Treatment

有氧糖酵解或 Warburg 效应, 即细胞在有氧或常氧条件下通过糖酵解过程获取 ATP, 是肿瘤细胞区别于正常细胞的最显著代谢特征。这种代谢途径的转变成为新的肿瘤治疗靶点。肥胖综合征是肿瘤高危因素之一, 而调节机体能量和营养平衡的关键分子与肿瘤进展和药物敏感性密切相关, 提示物质代谢与肿瘤之间相互影响, 或者说肿瘤本质上是一种代谢相关性疾病。

日常饮食条件下, 机体摄入碳水化合物转化为葡萄糖, 葡萄糖进入氧化磷酸化途径生成 ATP 来维持生命活动。低糖摄入条件下(如饥饿、高脂肪饮食), 机体通过脂肪水解供能: 脂肪酸在肝脏中通过 β 氧化生成酮体, 包括乙酰乙酸(acetoacetate)、 β -羟丁酸(β -hydroxybutyrate)和丙酮酸(acetone), 继而被转运到其他组织器官中代替葡萄糖作为 ATP 的来源。生酮饮食(ketogenic diet, KD)以脂肪取代碳水化合物作为主要供能物质, 诱导机体出现生理性酮血症^[1]。KD 最初于 1921 年由 Mayo Clinic 的 Wilder 博士应用于儿童难治性癫痫的治疗^[2]。后续多项前瞻

性大规模研究^[3-5]均证实 KD 对于癫痫具有确证性疗效, 而其在代谢性疾病如丙酮酸脱氢酶缺陷, 神经退行性疾病如帕金森病和阿尔兹海默病, 精神科疾病如抑郁、双相情感障碍, 恶性肿瘤如胶质母细胞瘤、前列腺癌中的作用也得到学者广泛关注^[6]。本文综述生酮饮食在肿瘤治疗中研究进展。

1 KD 概述

KD 配方原则为高脂肪、低或极低碳水化合物以及适量蛋白质, 但是不限制热卡摄入, 因此不会产生体重下降、生长停滞等副作用, 而且可以通过手指血或尿酮体浓度监测患者依从性^[7]。经典 KD 存在操作复杂, 食谱单调等缺点, 营养师们不断在其基础上进行改进, 研制出多种不同的 KD, 以便更好地应用于临床, 见表 1。

1.1 中链脂肪饮食(medium-chain triglyceride diet, MCTD) 传统 KD 以长链脂肪(long chain triglyceride, LCT)为主。与 LCT 相比, 单位质量的 MCT 供能更多, 因而碳水化合物比例相应增加, 食谱选择也更宽^[8]。此外, MCTD 中的多不饱和脂肪酸还具有抗炎、抗肿瘤及促凋亡作用^[9]。研究表明 MCTD 与经典 KD 相比, 两者在癫痫控制率、对儿童生长影响以及整体耐受性方面并没有差异^[10], 但后者血中酮体浓度更高, 副作用如疲乏、

矿物质丢失也更明显。

1.2 低血糖指数饮食 (low glycemic index diet, LGID) LGID 中所含碳水化合物血糖指数低于 50, 每日碳水化合物供能约占总热卡的 10%, 食物中脂肪与碳水化合物和蛋白质各占 50%。使用 LGID 治疗前, 患者无需经历禁食阶段。

1.3 改良 Atkins 饮食 (modified Atkins diet, MAD) Atkins 饮食是美国医生 Robert Atkins 于 1972 年提出的一种低碳水化合物饮食, 强调限制碳水化合物、特别是精制碳水化合物如面粉、玉米摄入。MAD 不限制热卡、液体及蛋白质摄入, 但是儿童碳水化合物不得超过 10g/d, 成人则是 20g/d, 同时鼓励多进食脂肪。

虽然不同种类 KD 三大营养素的组成比例各不相同, 升高酮体能力也略有差异, 但是对癫痫控制作用并无明显差异^[11]。而且因其不同范围的食谱选择及口感优劣, 分别适应不同需求的人群。

表 1 不同 KD 饮食三大营养物质组成及供能比例

	经典 KD	MCTD	MAD	Lgid
脂肪, g (热卡 %)	100 (90%)	78 (70%)	70 (70%)	60 (45%)
蛋白质, g (热卡 %)	17 (7%)	25 (10%)	60 (25%)	40 (28%)
碳水化合物, g (热卡 %)	8 (3%)	50 (20%)	10 (5%)	40 (27%)

注: KD: ketogenic diet, 生酮饮食; MCTD: medium-chain triglyceride diet, 中链脂肪饮食; MAD: modified Atkins diet, 改良 Atkins 饮食; LGID: low glycemic index diet, 低血糖指数饮食。

2 肿瘤细胞代谢特征

肿瘤细胞迥异与正常细胞的代谢特征被认为与恶变的基因组、线粒体损伤和缺氧微环境密切相关。正常细胞的恶性转化过程伴随有一系列癌基因激活和 / 或抑癌基因的失活, 这些基因组的改变可通过相应的通路引起细胞代谢方式和能量来源的转变。当抑癌基因 P53 因突变或表观调控失活之后, 细胞有氧糖酵解增加, 氧化磷酸化被抑制。肿瘤组织中 PTEN 的广泛缺失性突变, 可引起 Akt/mTOR 通路过度活化, 而 Akt 在肿瘤代谢中发挥着重要的调节作用。癌基因 PIK3CA、Ras 的激活则可引起肿瘤细胞代谢途径的改变, 最终导致肿瘤细胞由氧化磷酸化途径转向糖酵解途径产生 ATP^[12]。线粒体在细胞呼吸、能量代谢及凋亡信号传导中起着重要作用, 其功能或结构的改变使得肿瘤细胞凋亡明显减少同时磷酸化途径受损。此外, 癌巢中心氧浓度明显降低, 提示肿瘤细胞处于相对缺氧微环境中。

与正常细胞葡萄糖缺乏时可以利用酮体不同, 恶性转化细胞由于基因组的改变, 不能动态适应环境营养物质变化, 线粒体结构或功能损伤和相对供氧不足使得肿瘤细胞单一依赖糖酵解获得 ATP^[12], 因而肿瘤细胞比正常细胞对葡萄糖缺乏更敏感^[13, 14], 图 1。神经元与神经胶质细胞虽然优先利用葡萄糖作为能量来源, 一旦葡萄糖缺乏, 可以转向酮体为主要供能物质。但有学者研究^[15, 16]发现, 作为酮体供能代谢中的关键酶, 琥珀酰辅酶 A:3 酮酸辅酶 A 转移酶 (uccinyl-CoA:3-ketoacid CoA transferase, SCOT) 在多种脑肿瘤中表达下调, 表明肿瘤细胞酮体利用障碍。无论是体外培养肿瘤细胞^[17]还是体内动物模型^[18]均证实脑部恶性肿瘤, 特别是胶质母细胞瘤高度依赖葡萄糖供能。

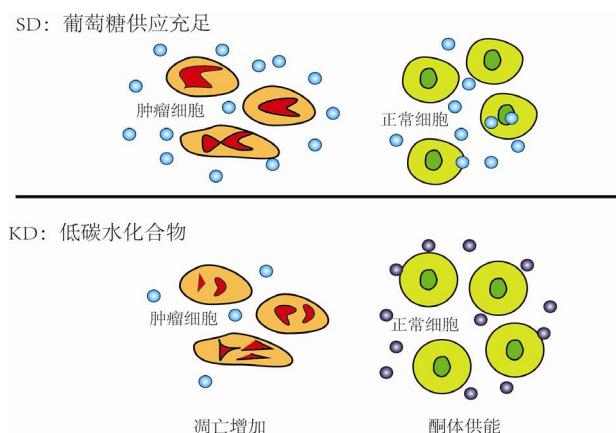


图 1 肿瘤细胞较正常细胞更依赖于葡萄糖供给

注: SD, standard diet, 标准饮食; KD, ketogenic diet, 生酮饮食。

3 KD 抗肿瘤治疗临床前证据

由于 KD 特异性靶向肿瘤细胞代谢改变, 不同学者在各种肿瘤模型如脑恶性肿瘤、前列腺癌、胃癌、肺癌及头颈部肿瘤中均证实了其抗肿瘤作用。

3.1 KD 与脑恶性肿瘤 Champ CE 等^[19]对 53 名 WHO III~IV 级多形性胶质母细胞瘤患者 (其中 6 名在放化疗同时进行生酮饮食辅助治疗) 进行回顾性研究, 发现 KD 可以改善预后, 机制与其显著降低血糖水平 (不管是否合并使用激素) 相关。小鼠 GL261 胶质瘤模型研究发现, KD 组肿瘤生长受到抑制, 血 β-羟基丁酸水平升高, 预后明显改善 (25d vs. 19d, $P < 0.0001$), 机制与活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 减少相关^[20]。基因表达谱分析提示 KD 组肿瘤基因表达有向非肿瘤组织逆转的趋势^[20]。Abdelwahab MG 等^[21]发现联合颅内放疗之后, KD 组 11 只小鼠中, 9 只肿瘤

完全缓解，而标准饮食（standard diet, SD）组中无小鼠达到完全缓解。而且即使 KD 处理 101 天后转为 SD，小鼠未见肿瘤复发征象，提示 KD 抗肿瘤效应具有持续性。

3.2 KD 与前列腺癌 Freedland SJ 等^[22] 将 SCID 小鼠分为 3 组，即无碳水化合物（no-carbohydrate ketogenic diet, NCKD）组、低脂肪组和西式饮食组（脂肪 / 碳水化合物 / 蛋白质的热卡供应比例分别为 84/0/16、12/72/16 和 40/44/16）。分别给予相应饮食 24 天后，再接种 LAPC-4 细胞。发现与西式饮食组相比，NCKD 组肿瘤体积明显减小，预后也最好，其次是低脂肪组。此外，西式饮食组中胰岛素和胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1) 水平明显升高，而 NCKD 组小鼠血中胰岛素样生长因子结合因子 3 (insulin-like growth factor binding factor 3, IGFBP3) 最高，IGF1/IGFBP3 比值最低。另外一株前列腺癌细胞 LNCap 小鼠模型中得出相同的结论，机制与 NCKD 组中 p-Akt/Akt 比值降低及抗凋亡、炎症及胰岛素抵抗信号通路传导减少密切相关^[23]。提示 KD 可能具有一定的预防肿瘤作用。而单羧酸转运蛋白 1 (mono-carboxylate transporter 1, MCT1) 抑制剂 CHC 与 NCKD 并无联合效应^[24]。Caso J 等^[25] 发现在去势前列腺癌小鼠模型中，与西式饮食相比，20% 碳水化合物饮食可以显著抑制肿瘤生长，改善预后，而 10% 碳水化合物饮食和 NCKD 则没有统计学差异。饮食前后小鼠血中胰岛素、IGF1、IGFBP3 未见明显差异。说明小鼠去势处理之后，适量的碳水化合物有助于肿瘤的治疗。研究结果的不一致可能与肿瘤模型以及 KD 中脂肪种类相关^[26]。

3.3 KD 与胃癌、肺癌和头颈部肿瘤 Otto C 等^[27] 将胃癌细胞接种小鼠皮下后，随机将其分为 2 组，一组接受富含 ω -3 不饱和脂肪酸和 MCT 的生酮饮食（KD 组），一组则自由喂食（SD 组）。发现 KD 组小鼠肿瘤达到目标体积时所需时间更长 [(34.2±8.5) d vs. (23.3±3.9) d]，癌巢中坏死面积增加，血管密度显著降低。而在肺癌 (NCI-H292、A549) 小鼠模型中，与单独放化疗相比，KD 联合治疗组可以抑制肿瘤生长，机制与 KD 诱导氧化应激增加和抑制细胞增殖相关^[28]。头颈部鳞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 高度恶性，具有很高的糖酵解水平，组织中高乳酸水平为其预后不良因素^[29]。通过定量微透析技术监测 HNSCC 患者体内肿瘤组织糖酵解代谢物的动态变化发现，KD 饮食后乳酸水平显著降低，表明其

对 HNSCC 有一定治疗作用^[30]。此外，KD 除了可以在保护正常组织免受放化疗损伤同时敏化肿瘤组织外，还可以维持 HNSCC 患者骨骼肌质量，从而改善患者预后^[12]。

4 KD 抗肿瘤治疗机制

KD 除了通过对碳水化合物的限制来降低血糖，选择性饥饿肿瘤细胞外，其成分中所含的高脂肪可以形成生理性酮血症，代谢产物则可以调节肿瘤发生发展中的关键通路，从而起到抗肿瘤作用^[1,7]，图 2。

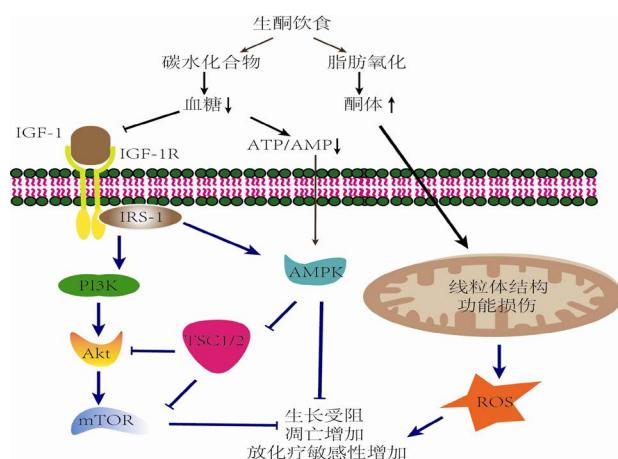


图 2 KD 抗肿瘤治疗可能机制

4.1 KD 与 IGF1/Akt/mTOR Bielohuby M 等^[31] 为研究主要营养素对生长激素 (growth hormone, GH) 信号通路的影响，将 12 周龄的大鼠随机分为 3 组，分别给予普通饮食、蛋白匹配饮食和生酮饮食（脂肪 / 蛋白质 / 碳水化合物比例分别为 16.7/19/64.3、78.7/19.1/2.2 和 92.8/5.5/1.7）。4 周后检测发现，随着饮食中碳水化合物的减少，血液中 IGF1、IGFBP1、IGFBP3 明显降低。而针对肿瘤患者的研究同样发现当摄入碳水化合物供能不足 5% 时，IGF1 表达降低^[32]。IGF1 一旦与其受体结合，可以激活 Akt 或者 MAPK，参与肿瘤发生、血管生成以及转移^[33]。而 KD 可以显著减低肿瘤患者^[32] 和健康受试者^[34] 的 IGF1 水平，改善疾病预后。IGF1 的抑制也与 KD 促进化疗或放疗效果密切相关，特别是在不含 PI3K 激活突变的肿瘤^[35]。
4.2 KD 与 ROS 肿瘤细胞线粒体功能损伤导致其始终处于轻度氧化应激状态^[13]。Milder J 等^[36] 发现 KD 喂养大鼠海马和肝脏中 GSH 水平下降，而脂质过氧化代谢产物 4HNE 显著上调，机制与酮体激活转录因子 NrF2 通路相关。提示 KD 时升高的酮体可以通过 ROS 途径或影响肿瘤细胞对氧化应

激的反应，从而提高肺癌^[28]、胶质母细胞瘤^[20]的放化疗疗效。

4.3 KD 与 AMPK 肿瘤细胞依赖葡萄糖作为主要能量来源，低碳水化合物饮食导致 AMP/ATP 比值增大，AMPK 激活，一方面可以负调控 Akt/mTOR 通路^[37]，一方面则在 PPAR α 的协同作用下抑制代谢途径中关键酶如 PFK2、ACC 等，抑制糖酵解及脂肪酸合成，特异性地杀伤肿瘤细胞^[38]。

4.4 KD 与代谢通路 正常细胞在营养不足时，通过对代谢通路系统性的调节（合成信号减少，分解信号增加）来维持自身稳态^[39]。而肿瘤细胞

则不能适应环境变化，凋亡增加。Lee C 等^[40]研究发现饥饿条件下，肿瘤细胞凋亡率明显高于正常细胞，从而提高化疗疗效^[40, 41]。

5 结语与展望

KD 在临床前肿瘤模型中表现出治疗效果^[11]，目前已有多项临床试验评价 KD 的抗肿瘤作用，表 2。KD 有望成为手术、放疗、化疗和生物治疗之外新的肿瘤治疗模式^[12]，但是关于 KD 抗肿瘤的具体作用机制、三大营养素的配方比例以及不同肿瘤应用时机尚须大规模前瞻性研究的结果。

表 2 生酮饮食与肿瘤治疗临床试验

临床试验编号	试验标题	干预方式	肿瘤类型	研究类型	观察终点
NCT01535911	Pilot study of a metabolic nutritional therapy for the management of primary brain tumors	能量限制生酮饮食	胶质母细胞瘤	干预性单组	有效性 / 安全性 PET/CT 监测肿瘤大小
NCT01419483	Ketogenic diet with concurrent chemotherapy for pancreatic cancer	生酮饮食	胰腺癌	干预性单组	安全性 副作用、酮体水平、血糖、氧化应激指标、PFS
NCT01092247	The effect of ketogenic diet on malignant tumors-recurrence and progression	标准饮食生酮饮食	胶质母细胞瘤	干预性平行分组	有效性 肿瘤进展与复发
NCT01975766	Ketogenic diet phase 1 for head & neck cancer	生酮饮食	头颈部肿瘤	干预性单组	安全性 副作用、酮体水平、血糖、氧化应激指标、PFS
NCT01419587	Ketogenic diet with chemoradiation for lung cancer (KETOLUNG)	生酮饮食	非小细胞肺癌	干预性单组	安全性 副作用、酮体水平、血糖、氧化应激指标、PFS
NCT01716468	Ketogenic diet in advanced cancer	改良低碳水化合物饮食	进展或转移肿瘤	前瞻性病例观察研究	安全性、耐受性 QoL、PFS、OS
NCT02092753	Ketogenic or LOGI diet in a breast cancer rehabilitation intervention (KO-LIBRI)	标准饮食 生酮饮食 LOGI	康复阶段乳腺癌	干预性平行分组	安全性、有效性、耐受性
NCT01865162	Ketogenic diet as adjunctive treatment in refractory/end-stage glioblastoma multiforme: a pilot study	生酮饮食辅助治疗	耐药多形性胶质母细胞瘤	干预性单组	有效性、耐受性
NCT02046187	Ketogenic diet with radiation and chemotherapy for newly diagnosed glioblastoma	生酮饮食、放疗、替莫唑胺化疗	胶质母细胞瘤	干预性单组	不良反应病例数、OS、TTP、QoL
NCT01754350	Calorie-restricted, ketogenic diet and transient fasting during reirradiation for patients with recurrent glioblastoma	短时饥饿 热量限制生酮饮食 标准饮食	复发胶质母细胞瘤	干预性平行分组	安全性、耐受性 PFS、OS、QoL 癫痫发生率、抑郁、注意力和反应性
NCT02286167	Glioma modified atkins-based diet in patients with glioblastoma	改良 Atkin 饮食	多形性胶质母细胞瘤	干预性单组	可行性和耐受性、MRS 测量颅内谷氨酸和谷氨酰胺浓度
NCT00575146	Ketogenic diet for recurrent glioblastoma	生酮饮食	复发胶质母细胞瘤	干预性单组	PFS、OS、QoL、癫痫发生率、酮症

注：LOGI：low glycemic and insulinemic diet，低血糖及胰岛素饮食；TTP：time to progression，进展时间；PFS：progression free survival，无进展生存；OS：overall survival，总生存；QoL：quality of life，生活质量。表中资料均来源于 <http://clinicaltrials.gov/>

参考文献

1. Paoli A, Rubini A, Volek JS, et al. Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(8):789-796.
2. Wilder RM: The effect of ketonemia on the course of epilepsy. *Mayo Clin Bulletin.* 1921;2:307-308.
3. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500-506.
4. Freeman JM, Vining EP, Kossoff EH, et al. A blinded, crossover study of the efficacy of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2009;50(2):322-325.
5. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Aramark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009;50(2):304-317.
6. Baranano KW, Hartman AL. The ketogenic diet: uses in epilepsy and other neurologic illnesses. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10(6):410-419.
7. Simone BA, Champ CE, Rosenberg AL, et al. Selectively starving cancer cells through dietary manipulation: methods and clinical implications. *Future Oncol.* 2013;9(7):959-976.
8. Christodoulides SS, Neal EG, Fitzsimmons G, et al. The effect of the classical and medium chain triglyceride ketogenic diet on vitamin and mineral levels. *J Hum Nutr Diet.* 2012;25(1):16-26.
9. de Miranda Torrinhas RS, Santana R, Garcia T, et al. Parenteral fish oil as a pharmacological agent to modulate post-operative immune response: a randomized, double-blind, and controlled clinical trial in patients with gastrointestinal cancer. *Clin Nutr.* 2013;32(4):503-510.
10. Neal EG, Chaffe HM, Edwards N, et al. Growth of children on classical and medium-chain triglyceride ketogenic diets. *Pediatrics.* 2008;122(2):e334-340.
11. Kossoff EH, Hartman AL. Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(2):173-178.
12. Klement RJ. Restricting carbohydrates to fight head and neck cancer-is this realistic? *Cancer Biol Med.* 2014;11(3):145-161.
13. 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. *Biochem J.* 2009;418(1):29-37.
14. Demetrakopoulos GE, Linn B, Amos H. Rapid loss of ATP by tumor cells deprived of glucose: contrast to normal cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1978;82(3):787-794.
15. Tisdale MJ, Brennan RA. Loss of acetoacetate coenzyme A transferase activity in tumors of peripheral tissues. *Br J Cancer.* 1983;47(2):293-297.
16. Fredericks M, Ramsey RB. 3-Oxo acid coenzyme A transferase activity in brain and tumors of the nervous system. *J Neurochem.* 1978;31(6):1529-1531.
17. Nagamatsu S, Nakamichi Y, Inoue N, et al. Rat C6 glioma cell growth is related to glucose transport and metabolism. *Biochem J.* 1996;319(Pt2):477-482.
18. Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbad MM, et al. Role of glucose and ketone bodies in the metabolic control of experimental brain cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(7):1375-1382.
19. Champ CE, Palmer JD, Volek JS, et al. Targeting metabolism with a ketogenic diet during the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2014;117(1):125-131.
20. Stafford P, Abdelwahab MG, Kim do Y, et al. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:74.
21. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One.* 2012;7(5):e36197.
22. Freedland SJ, Mavropoulos J, Wang A, et al. Carbohydrate restriction, prostate cancer growth, and the insulin-like growth factor axis. *Prostate.* 2008;68(1):11-19.
23. Mavropoulos JC, Buschmeyer WC 3rd, Tewari A K, et al. The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCaP prostate cancer xenograft model. *Cancer Prev Res (Phila).* 2009;2(6):557-565.
24. Kim HS, Masko EM, Poulton SL, et al. Carbohydrate restriction and lactate transporter inhibition in a mouse xenograft model of human prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(7):1062-1069.
25. Caso J, Masko EM, Ii JA, et al. The effect of carbohydrate restriction on prostate cancer tumor growth in a castrate mouse xenograft model. *Prostate.* 2013;73(5):449-454.
26. Masko EM, Thomas JA 2nd, Antonelli JA, et al. Low-carbohydrate diets and prostate cancer: how low is "low enough"? *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(9):1124-1131.
27. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, et al. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer.* 2008;8:122.
28. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, et al. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemo-therapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res.* 2013;19(14):3905-3913.
29. Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, et al. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(2):349-353.
30. Schroeder U, Himpe B, Pries R, et al. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with head and neck cancer. *Nutr Cancer.* 2013;65(6):843-849.
31. Bielohuby M, Sawitzky M, Stoehr BJ, et al. Lack of dietary carbohydrates induces hepatic growth hormone (GH) resistance in rats. *Endocrinology.* 2011;152(5):1948-1960.
32. Fine EJ, Segal-Isaacson CJ, Feinman RD, et al. Targeting insulin inhibition as a metabolic therapy in advanced cancer: a pilot safety and feasibility dietary trial in 10 patients. *Nutrition.* 2012;28(10):1028-1035.
33. Haisa M. The type 1 insulin-like growth factor receptor signalling system and targeted tyrosine kinase inhibition in cancer. *J Int Med Res.* 2013;41(2):253-264.
34. Hite AH, Berkowitz VG, Berkowitz K. Low-carbohydrate diet

- review: shifting the paradigm. *Nutr Clin Pract.* 2011;26(3):300-308.
35. Kalaany NY, Sabatini DM. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature.* 2009;458(7239):725-731.
36. Milder J, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. *Epilepsy Res.* 2012;100(3):295-303.
37. Zakikhani M, Dowling R, Fantus IG, et al. Metformin is an AMP kinase-dependent growth inhibitor for breast cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66(21):10269-10273.
38. Grabacka M, Pierzchalska M, Reiss K. Peroxisome proliferator activated receptor alpha ligands as anticancer drugs targeting mitochondrial metabolism. *Curr Pharm Biotechnol.* 2013;14(3):342-356.
39. Dang CV. Links between metabolism and cancer. *Genes Dev.* 2012;26(9):877-890.
40. Lee C, Raffaghello L, Brandhorst S, et al. Fasting cycles retard growth of tumors and sensitize a range of cancer cell types to chemotherapy. *Sci Transl Med.* 2012;4(124):124-127.
41. Safdie F, Brandhorst S, Wei M, et al. Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy. *PLoS One.* 2012;7(9):e44603.

收稿日期:2015-01-18
本文编辑:鲁运新

·微信·

招聘启事

《肿瘤代谢与营养电子杂志》于2014年6月创刊，是国家卫生计生委主管、人民卫生出版社主办的国际上第一本肿瘤营养专业学术刊物，是中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会的官方学术期刊。本刊于2014年10月被“中国学术期刊网络出版总库”全文收录，被《中国核心期刊（遴选）数据库》收录。为进一步提升编辑出版质量和学术水平，打造高效率的编辑出版团队，实现本刊品牌化国际化的跨越式发展，现招募医学编辑3名（含美术编辑1名）。

岗位职责

尊照国家关于科技期刊编排的标准、规范和要求，独立完成本刊稿件的审查、加工、整理、编辑工作及专题策划工作；独立完成肿瘤学、临床营养尤其肿瘤营养专业论文的翻译；与相关专家和单位进行沟通；参与本刊的管理工作。

招聘要求

- 1、硕士以上学历，医学或公卫专业背景；
- 2、英语八级或有2年以上海外学习工作经历；
- 3、良好的语言表达和中英文写作能力；最好有编辑上岗证书；熟练使用排版软件；
- 4、严谨细致，有高度责任心和使命感；具备良好的自我管理能力，能承受较强的工作压力；
- 5、良好的学术背景和优秀的沟通协调能力及团队合作精神；
- 6、有同类学术期刊工作经验者优先考虑。

工作地点

广州、北京

联系方式

联系人：王老师

电 话：010-53059568

邮 箱：cancernutrition@cancernutrition.cn