· 综述 ·

DOI：10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2016.03.015

生酮饮食的抗肿瘤机制

曲芊诺，饶本强，石汉平（中国科学院北京转化医学研究院 / 航空总医院肿瘤医学中心 / 普外科，北京 100012）

摘要：KD 原本是应用于抗癫痫治疗的一种食品组合，随着社会发展及慢性代谢性疾病发病率的升高，研究者们逐渐将目光转移到 KD 与代谢性疾病研究。代谢失调是肿瘤基本生物学特征之一，其中“ Warburg 效应”是肿瘤细胞代谢重编程的核心，因此，对糖代谢具有调节作用的 KD 日益受到肿瘤研究者的关注。本文阐释了 KD 抗肿瘤的机制，包括减少葡萄糖供应、降低胰岛素和胰岛素样生长因子水平、改善免疫应答抑制、调节 mTOR 途径、增加肿瘤细胞的氧化应激、抑制炎症反应和调节线粒体功能等。这些机制为 KD 在抗肿瘤领域的应用提供了理论依据。

关键词：生酮饮食；肿瘤；机制

Anti-tumor mechanism of ketogenic diet

QU Qian-nuo, RAO Ben-qiang, SHI Han-ping

Department of General Surgery / Cancer Center, Aviation General Hospital / Beijing Institute of Translational Medicine, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100012, China

Abstract: KD was a diet combination used primarily to treat epilepsy. With the high prevalence of chronic metabolic diseases and rapid social development, researchers began to focus on the relationship between KD and metabolic syndrome. Metabolic disorder is one of the main biological characteristics of cancer, and “Warburg effect” is the core of the reprogramming of cancer metabolism, thus, oncologist were focussing on the KD which has a regulatory role on carbohydrate metabolism. This review demonstrated the antineoplastic mechanism of KD, including reducing glucose supply, decreasing the insulin and IGF-1, improving the immune response inhibition, regulating the mTOR pathway, increasing oxidative stress of tumor cells, controlling inflammatory reactions and regulating the function of mitochondria, which provided the oretical basis for application of KD to the cancer treatment in the future.

Key words: Ketogenic diet; Tumor; Mechanism

生酮饮食（ketogenic diet，KD）特指一类富含天然脂肪，但包含适当比例的蛋白质并限制碳水化合物的饮食组合。1921 年 Wilder RM 发表了题为 The effects of ketonemia on the course of epilepsy 的文章 [1]，首次发现 KD 在治疗癫痫方面具有良好作用。随着社会的发展，慢性代谢性疾病如肥胖、糖尿病、高血压等已成为了当代社会十分严峻的健康问题，越来越多的研究关注于 KD 和慢性代谢性疾病的关系 [2]。美国研究者 Seyfried TN[3] 阐明了肿瘤本质上是一种代谢性疾病，并且得到了许多学者认同。由此，KD 也逐渐扩展至肿瘤的治疗研究，已发表多篇论文表明了 KD 可用于辅助治疗多种肿瘤，如神经系统肿瘤、头颈部肿瘤等 [4, 5]，1987 年 Tisdale MJ 等 [6] 还发现，KD 可减轻结肠癌小鼠瘤体的重量并改善恶液质，也有 KD 用于临床治疗肿瘤患者的报道，如 KD 治疗神经胶质瘤 [7]、胃癌 [8]、前列腺癌等 [9-11]，同时，KD 在治疗过程中未发现引起不良反应，甚至可以改善患者的情感功能和睡眠问题 [12]。

基金项目：国家自然科学基金（81672888）

通讯作者：石汉平，电子邮箱：shihp@vip.163.com

Seyfried TN 同时阐述了肿瘤细胞的一系列代谢特点，如葡萄糖摄取增加、磷酸戊糖途径活跃、胆固醇合成增加、支链氨基酸摄取和代谢增加等。其中最著名的就是 Warburg OH 提出的“Warburg 效应”，即肿瘤细胞比正常细胞需要消耗更多的葡萄糖，即使在有氧存在的情况下，也是优先进行糖酵解。这样，肿瘤细胞消耗葡萄糖产生大量的乳酸盐，并合成大量 ATP，提供肿瘤细胞生存所需的能量。根据肿瘤细胞的代谢特点，近年来，许多研究者也在进一步探究 KD 的抗肿瘤机制。

KD 在肿瘤治疗中发挥作用可能的机制是多方面的，主要机制如下：

1 减少葡萄糖供应

“Warburg 效应”本质是无论在有氧还是无氧的条件下，肿瘤细胞总是十分“偏爱”葡萄糖，即优先利用糖酵解供能。Seyfried TN 等 [13] 利用线性回归分析发现，在 C57BL/6 小鼠体内，肿瘤的生长速率与血糖的水平密切相关：血糖水平越高，肿瘤生长速度越快，血糖水平下降则会引起肿瘤体积的减小和生长速率的下降，见图 1。较高的血糖水平不

仅可以加快肿瘤患者体内肿瘤的增殖，还会引起放疗患者脑白质的损伤，同时，也会引起肿瘤患者较差的预后。所以，血糖水平的升高可加速肿瘤的生长在动物和人体实验中均得到了证实。另一方面，Schroeder U 等 [14] 的一项实验研究发现，给予 KD 后可见人体血糖水平的下降。由此推测，KD 可通过限制葡萄糖的供应发挥抗肿瘤的作用。

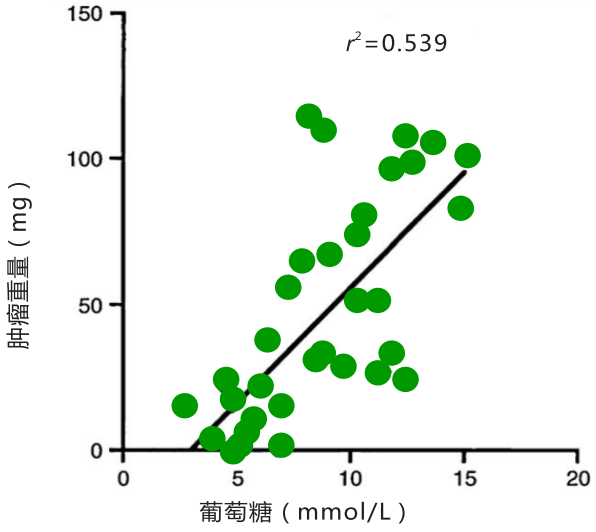

图 1 肿瘤的生长与血糖的水平密切相关

糖酵解是肿瘤细胞的主要供能方式，同时，这一过程也会加速肿瘤的增殖。给予 KD 后，血液中葡萄糖水平将会有所下降，从而会引起糖酵解的减少。在正常细胞中，若降低葡萄糖的水平，细胞会升高葡萄糖转运体（glucose transporter 1，GLUT 1）的表达水平以获得更多的葡萄糖，但是在肿瘤细胞中，GLUT 1 的水平恰恰会降低 [13]，肿瘤细胞只能试图与正常细胞竞争葡萄糖供能。但是，肿瘤细胞本身存在着一定程度的功能紊乱，与正常细胞竞争处于劣势，肿瘤细胞因为无法获得足够的能量而被“饿死”。另一方面，2016 年 Jansen N 等 [15] 研究发现，KD 可以抑制一种促进肿瘤细胞糖代谢的蛋白 –– 转酮醇酶样蛋白 -1（transketolase-like-1，TKTL-1）的表达（该蛋白被证实是一种独立的促肿瘤标志物）。所以，KD 可通过抑制糖酵解起到抗肿瘤的作用。

2 降低胰岛素和胰岛素样生长因子水平

大脑需要葡萄糖供能，因此，葡萄糖对于生命活动十分重要。胰岛素是调节体内葡萄糖水平的主要激素，由胰腺细胞产生。在人体摄取含有较高碳水化合物的食物时，血液中的胰岛素会相应地升高，帮助这些含有碳水化合物的食物进行分解，把已经进入血液中的葡萄糖“推”入细胞，血中的胰岛素越多，表示更多的葡萄糖分子会进入细胞内，供肿瘤细胞生长。KD 强调利用脂肪来源的能量，而减少碳水化合物和蛋白质的摄入，从而可以有效地降低胰岛素的水平，限制肿瘤细胞的生长。血液中较低水平的葡萄糖也能够抑制胰岛素样生长因子 -1（insulin-like growth factor-1，IGF-1）和其它的一些促进肿瘤生长的因子，从而通过降低 PI3K/Akt/mTOR 通路的活性来抑制肿瘤生长 [16]。

3 改善免疫应答抑制

Lussier DM 等 [17] 关于脑胶质瘤的研究表明：给予 KD 的荷瘤小鼠比正常饮食的小鼠有更高的生存率，同时，与 $CD8^+$T 细胞减少的小鼠相比，$CD8^+$T 细胞正常的小鼠拥有更高的生存率，见图 2。因此，猜想 KD 治疗肿瘤可能与免疫应答有关。在体内，肿瘤细胞表达免疫抑制蛋白是肿瘤限制免疫应答的机制。细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白质 4（cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4，CTLA 4）和程序性凋亡蛋白 1（programmed death 1，PD 1）是两种在激活的 T 细胞表面表达，调节免疫增殖活性的肿瘤抑制蛋白。研究发现，KD 可抑制两种蛋白的表达，改善肿瘤免疫应答的抑制。

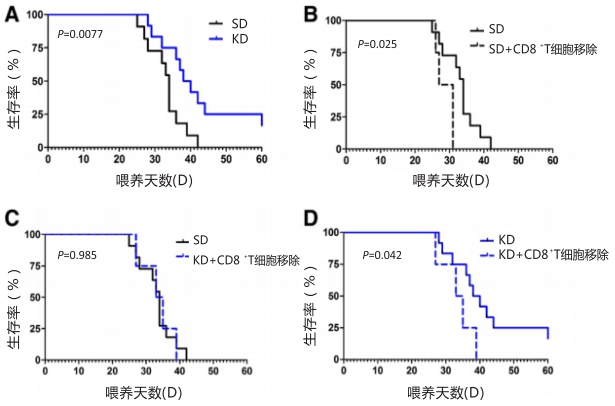

图 2 KD 提高生存率受 $CD8^+$T 细胞的调控

注：SD，standard diet，正常饮食；KD，ketogenic diet，生酮饮食

4 调节 mTOR 途径

mTOR 信号通路在细胞的生长、分化和代谢等方面发挥重要的作用。由于 mTOR 可调控多种与细胞增殖分化相关的通路，如：PI3K/Akt、TSC、Ras、NF-κB 等，近年来，mTOR 信号通路的研究也被广泛应用于抗肿瘤领域。在正常细胞中，mTOR 可起到维持细胞功能和稳态的作用，但在肿瘤细胞中，mTOR 上游信号的突变或过表达则会引起肿瘤的增殖 [18]。因此，抑制 mTOR 信号通路已被作为抗肿瘤的重要靶点。PI3K/Akt 通路的激活可活化 mTOR 信号通路诱发肿瘤，KD 可通过抑制 Akt 通路对 mTOR 信号通路的活化作

用起到抗肿瘤的作用。另外，已知 p-S6 和 p-Akt 是 mTOR 信号通路活化的标志物，之前有研究表明，KD 可抑制 p-Akt 和 p-S6[19]，从而抑制肿瘤，见图 3。

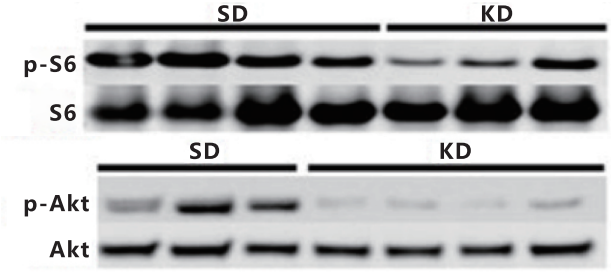

图 3 KD 后 p–Akt 和 p–S6 表达抑制

注：SD，standard diet，正常饮食；KD，ketogenic diet，生酮饮食

5 抑制炎症反应

炎症不仅可以诱发肿瘤更可以促进肿瘤恶化[20]。核因子 κB（nuclear factor kappa B，NF-κB）是一种可以加重组织炎症反应的转录因子，其活化或磷酸化可以反式激活在炎症或恶性肿瘤中表达的环氧酶 -2（cyclooxygenase-2，COX-2）或同种异体移植炎症因子 -1（allograft inflammatory factor-1，AIF-1），NF-κB 被激活后可以活化多种炎症因子，如肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor alpha，TNF-α），白介素 -6（interleukin-6，IL-6），白介素 -8（interleukin-8，IL-8）和基质金属蛋白酶 -9（matrix metallopeptidase-9，MMP-9）[21]。KD 可以抑制肿瘤组织缺氧标志物碳酸酐酶（carbonic anhydrase IX，CA IX）和低氧诱导因子 -1α（hypoxia inducible factor-1α，HIF-1α）的表达，从而降低 NF-κB 以及 COX-2 的活性，发挥抗炎、抗肿瘤作用。

6 增加肿瘤细胞的氧化应激

线粒体解偶联蛋白（uncoupling protein，UCP）可降低线粒体内膜质子梯度，减少活性氧簇（reactive oxidative species，ROS）的产生。在正常细胞中，KD 可通过升高 UCP 的表达水平，引起 ROS 产生减少，减轻了正常细胞的氧化应激损伤，起到保护作用[22]，见图 4。但对于肿瘤细胞，由于其线粒体自身存在 DNA 突变以及核编码蛋白的改变，导致了线粒体氧化呼吸过程中产生了过多的 ROS，引起肿瘤细胞自身的氧化损伤[23]，在此基础上，由于肿瘤细胞与正常细胞在基因表达上存在诸多差异，因此不同于正常细胞，在肿瘤细胞中 KD 会引起 ROS 产生增加，更进一步促进肿瘤细胞死亡[24]。

7 调节线粒体功能

线粒体在体内发挥着多种重要作用，包括产生 ATP、维持稳态、调节 ROS 等。研究表明，几乎所有的肿瘤细胞都有不同程度的线粒体结构异常：正常细胞的线粒体存在大量的嵴结构，但是肿瘤细胞的线粒体则会出现局部的膨胀和嵴结构的大量减少，见图 5。由于嵴结构包含了大量与呼吸作用相关的蛋白，肿瘤细胞的异常结构减少了其氧化磷酸化产能并增加了其消耗葡萄糖的能力[13]。在给予 KD 3 周的大鼠大脑中可见防御氧化应激的转录因子 NFE2 相关因子 2（NFE2-related factor 2，Nrf 2）蛋白的累积，从而产生更多的抗氧化剂如谷胱甘肽（glutathione，GSH），GSH 在维持线粒体氧化应激中起到十分重要的作用，因此认为 KD 可通过 Nrf2 通路调节线粒体功能[25]。

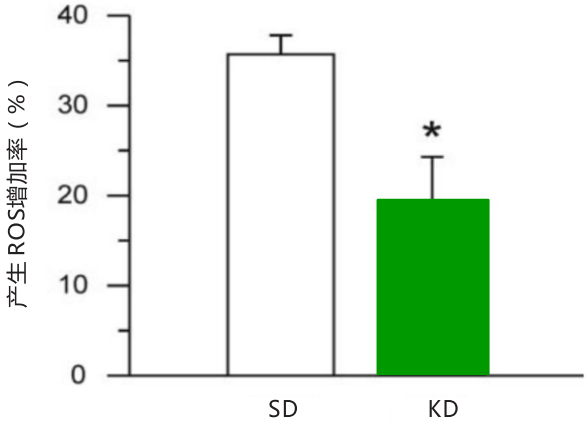

图 4 KD 减少正常细胞中 ROS 产生

注：SD，standard diet，正常饮食；KD，ketogenic diet，生酮饮食

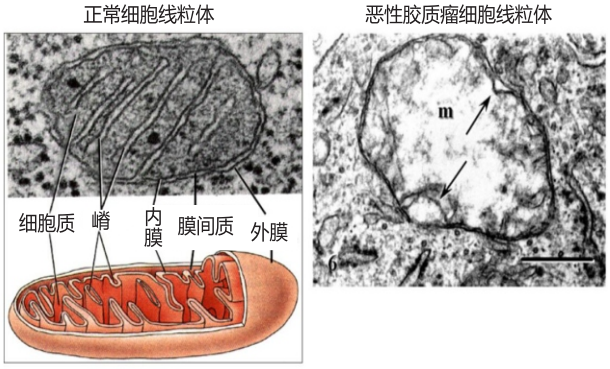

图 5 正常线粒体与恶性胶质瘤线粒体结构的差异

由于 KD 在肿瘤治疗领域有较好的应用前景，近年来，生酮饮食成为了许多研究者的关注热点。根据肿瘤细胞的代谢特点，以“Warburg 效应”为基础，目前的研究认为，KD 可通过减少葡萄糖的供应、增加肿瘤细胞的氧化应激、降低胰岛素和 IGF-1 水平、调节 mTOR 途径等多方面机制起到抗肿瘤的作用，更多的机制则需通过进一步的研究来支持。

参考文献

1. 石汉平 . 肿瘤生酮疗法 . 肿瘤代谢与营养电子杂志 . 2016;3(2):66-70.
2. Zhang X, Qin J, Zhao Y, et al. Long-term ketogenic diet contributes to glycemiccontrol but promotes lipid accumulation and hepatic steatosis in type 2 diabetic mice. Nutr Res. 2016;36(4):349-358.
3. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. Nutr Metab. 2010;7:7.
4. Maurer GD, Brucker DP, HattingenE, et al. Differential utilization of ketone bodies by neurons and glioma cell lines: a rationale for ketogenic diet as experimental glioma therapy. BMC Cancer. 2011;11:315.
5. Seyfried TN, Sanderson TM, El-Abbadi 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.
6. Tisdale MJ, Brennan RA, Fearon KC. Reduction of weight loss and tumour size in a cachexia model by a high fat diet. Br J Cancer. 1987;56(1):39-43.
7. Woolf EC, Scheck AC. The ketogenic diet for the treatment of malignant glioma. J Lipid Res. 2015;56(1):5-10.
8. 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.
9. 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.
10. Masko EM, Thomas JA, Antonelli JA, et al. Low-carbohydrate diets and prostate cancer: how low is "low enough"? Cancer Prev Res (Phila). 2010;3(9):1124-1131.
11. Mavropoulos JC, Buschemeyer WC, Tewari AK, et al. The effects of varying dietary carbohydrate and fat content on survival in a murine LNCaP prostate cancer xenograft model. Cancer Prev Res. 2009;2(6):557-565.
12. Allen BG, Bhatia SK, Anderson CM, et al. Ketogenic diets as an adjuvant cancer therapy: history and potential mechanism. Redox Biol. 2014;2:963-970.
13. Seyfried TN, Marsh J, Shelton LM, et al. Is the restricted ketogenic diet a viable alternativeto the standard of care for managing malignant brain cancer? Epilepsy Res. 2012;100(3):310-326.
14. Schroeder U, Himpe B, Pries R, et al. Decline of lactate in tumor tissue after ketogenic diet: in vivo microdialysis study in patients with headand neck cancer. Nutr Cancer. 2013;65(6):843-849.
15. Jansen N, Walach H. The development of tumours under a ketogenic dietin association with the novel tumour marker TKTL1: a case series in general practice. Oncol Lett. 2016;11(1):584-592.
16. Branco AF, Ferreira A, Simões RF, et al. Ketogenic diets: from cancer to mitochondrial diseases and beyond.Eur J Clin Invest. 2016;46(3):285-298.
17. Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by atherapeutic ketogenic diet. BMC Cancer. 2016;13(16):310.
18. Moschetta M, Reale A, Marasco C, et al. Therapeutic targeting of the mTOR signalling pathway in cancer: benefits and limitations. Br J Pharmacol. 2014;171(16):3801-3813.
19. McDaniel SS, Rensing NR, Thio LL, et al. The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. Epilepsia. 2011;52(3):7-11.
20. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nat Med. 2011;17(3):320-329.
21. Atkinson GP, Nozell SE, Harrison DK, et al. The prolylisomerase Pin1 regulates the NFkappaB signaling pathway and interleukin-8 expression in glio-blastoma. Oncogene. 2009;28(42):3735-3745.
22. Sullivan PG, Rippy NA, Dorenbos K, et al. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activity. Ann Neurol. 2004;55(4):576-580.
23. Carew JS, Huang P. Mitochondrial defects in cancer. Mol Cancer. 2002;1:9.
24. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, et al. The ketogenic diet for the treatment of glioma: insights from genetic profiling. Epilepsy Res. 2012;100(3):327-337.
25. Milder JB, Patel M. Modulation of oxidative stress and mitochondrial function by the ketogenic diet. Epilepsy Res. 2012;100(3):295-303.

收稿日期 : 2016–07–18
本文编辑 : 王晓琳

· 视频 ·

肿瘤免疫营养治疗 : 在挑战与争议中前行（详见光盘）

崔久嵬（吉林大学第一医院）

免疫营养治疗不再是一种单纯给予营养物质的技术，而是调节免疫、代谢和炎症过程的针对性的营养治疗，可以认为它是一种“药物”的干预，因此，其可能为肿瘤治疗开启新的大门。免疫营养治疗素通常包括核苷酸、ω-3多不饱和脂肪酸、氨基酸（谷氨酰胺、精氨酸、支链氨基酸、牛磺酸）、维生素、矿物质、益生菌、膳食纤维等。

对于肿瘤患者来说，免疫营养治疗对于恶性肿瘤患者来说是一把“双刃剑”，越来越多的研究证实，诸多的免疫营养治疗物质不但不会促进肿瘤增殖，甚至能够提高机体免疫功能，诱导肿瘤细胞凋亡，其是敌是友有待于更多的研究来证实。现有证据表明，免疫增强型肠内营养制剂可明显降低感染性并发症发生率，缩短住院时间，但对病死率无影响，故推荐对择期手术患者常规使用免疫增强型肠内营养制剂。选用肿瘤免疫营养治疗时应考虑应用途径、应用时机、应用剂量、持续时间、成分选择、疗效评价等因素。

肿瘤免疫营养充满挑战性，虽有争议，但我们看到其广阔的应用前景；开展免疫营养素作用机制和临床研究，为患者提供合理的个体化治疗；经过同仁的多学科、多角度的努力，肿瘤免疫营养治疗必会大放异彩。