

李鼎铭,杨顺智,李金瑶,等. 生酮饮食辅助治疗精神分裂症的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(8): 142-150.

Li DM, Yang SZ, Li JY, et al. Research progress of the ketogenic diet as an adjunctive treatment for schizophrenia [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(8): 142-150.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.08.013

生酮饮食辅助治疗精神分裂症的研究进展

李鼎铭^{1,2}, 杨顺智², 李金瑶³, 孙璐^{1,4}, 杨迎^{1,4}, 封俨宸^{1,3}, 张运克^{1,4},
赵敏^{1,4}, 林子璇⁵, 刘飞祥^{1,4*}

(1.河南中医药大学第一附属医院脑病中心, 郑州 450000; 2.河南中医药大学第五临床医学院, 郑州 450000;
3.河南中医药大学中医学(仲景学院), 郑州 450000; 4.中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 郑州 450046;
5.河南省中医互联网医院智能应用工程技术研究中心, 郑州 450046)

【摘要】 精神分裂症(SCZ)是一种病理机制复杂、治疗抵抗性高的重性精神障碍, 目前已成为全球社会经济负担最重的疾病之一。现有抗精神病药物治疗存在应答率不足、认知改善有限及代谢副作用显著等局限。生酮饮食(KD)作为一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的代谢干预策略, 尽管当前KD治疗SCZ的临床试验样本量有限, 但初步证据表明其能通过重塑脑能量代谢、减轻氧化应激损伤及调节神经递质系统平衡等多途径有效缓解部分患者的精神症状、认知功能障碍及代谢指标异常, 展现出重要的临床转化价值。本文系统综述KD辅助治疗SCZ的研究进展, 涵盖作用机制、临床前实验证据、临床应用探索及现存挑战, 并展望未来研究方向。

【关键词】 生酮饮食; 精神分裂症; 能量代谢; 氧化还原; 神经递质

【中图分类号】 R749.3; R459.3; R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2026)08-0142-09

Research progress of the ketogenic diet as an adjunctive treatment for schizophrenia

LI Dingming^{1,2}, YANG Shunzhi², LI Jinyao³, SUN Lu^{1,4}, YANG Ying^{1,4}, FENG Yanchen^{1,3}, ZHANG Yunke^{1,4},
ZHAO Min^{1,4}, LIN Zixuan⁵, LIU Feixiang^{1,4*}

(1. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China.
2. the Fifth Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000. 3. School of Chinese Traditional Medicine(Zhongjing College), Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000. 4. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046.
5. Engineering Technology Research Center for Intelligent Applications of Traditional Chinese Medicine Internet Hospital in Henan Province, Zhengzhou 450046)

【基金项目】 河南省联合基金项目(232301420022, 242301420095); 河南省科技攻关项目(232102310414); 河南中医药大学重点学科建设项目(15102040X-5-19); 河南省中医药科研专项(2025ZY3014)。

【作者简介】 李鼎铭(2003—), 男, 本科, 研究方向: 中西医结合防治精神障碍性疾病。E-mail: lidingming031012@126.com

【通信作者】 刘飞祥(1988—), 男, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中西医结合防治精神障碍性疾病。

E-mail: spiritofwestfx@126.com

【 Abstract 】 Schizophrenia (SCZ) is a severe mental disorder characterized by complex pathological mechanisms and high treatment resistance; it currently ranks among the diseases with the heaviest socioeconomic burden worldwide. Current antipsychotic medications are limited by factors such as insufficient response rates, limited cognitive improvement, and significant metabolic side effects. The ketogenic diet (KD), a metabolic intervention strategy characterized by high fat, low carbohydrate, and moderate protein intake. Although current clinical trials of KD for SCZ have small sample sizes, emerging data suggest that KD can effectively alleviate psychiatric symptoms, cognitive dysfunction, and abnormal metabolic parameters in some patients through multiple pathways, including modulating cerebral energy metabolism, reducing oxidative stress, and balancing neurotransmitter systems, showing significant clinical translational value. This article systematically reviews the research progress of the KD as an adjunctive treatment for SCZ, discussing mechanisms of action, preclinical evidence, clinical exploration, current challenges, and future research directions.

【 Keywords 】 ketogenic diet; schizophrenia; energy metabolism; redox; neurotransmitter

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

精神分裂症 (schizophrenia, SCZ) 是一种以认知、情感、意志行为障碍及精神活动与环境不协调为主要特征的重性精神疾病^[1]。世界卫生组织数据显示,该病导致的伤残调整寿命年在精神疾病中居首,给患者家庭和社会带来的沉重负担,仅 2023 年全球因 SCZ 产生的直接医疗支出和间接社会成本已超过 1.2 万亿美元^[1,2]。尽管抗精神病药物是当前 SCZ 治疗的基石,但临床实践中约 30% 的患者对标准抗精神病药物治疗反应不佳,并且有 60%~70% 药物应答良好的患者存在显著的认知功能障碍和社会功能衰退^[3]。此外,长期使用抗精神病药物引发的代谢综合征、锥体外系反应等副作用,极大降低了患者的治疗依从性和生活质量^[4]。因此,探索安全、有效且能改善长期预后的辅助治疗策略,已成为 SCZ 领域亟待突破的关键科学问题。

生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 是一种高脂肪、适量蛋白质、低碳水化合物的饮食模式,通过模拟机体饥饿状态诱导酮体生成。自 1921 年首次应用于临床以来, KD 已被证实能使约 50% 的难治性癫痫患者发作频率减少 50% 以上^[5,6]。近年来,随着神经代谢学研究的深入, KD 已扩展应用于多种神经精神疾病,包括阿尔茨海默病、双相情感障碍、重度抑郁症等^[7-9]。其核心机制被认为与能量代谢重塑、氧化应激和炎症反应抑制以及神经递质系统调节密切相关^[10-13]。

然而, KD 对异常精神症状所产生积极影响的生物学机制尚未完全明确,且 KD 对 SCZ 的治疗仍在探索阶段。因此,本文系统综述了 KD 辅

助治疗 SCZ 的研究进展,从 KD 辅助治疗 SCZ 的作用途径、临床前与临床证据及现存挑战等方面进行梳理,旨在为后续研究提供理论框架,并为 KD 辅助治疗 SCZ 的临床转化提供参考。

1 KD

KD 是一种通过严格调控宏量营养素比例以诱导机体进入酮体依赖的能量代谢模式,其核心特征包括较日常需求低 10%~20% 的低卡路里摄入;每日摄入 <50 g、占总能量比 <5% 的极低碳水化合物,占总能量比 70%~90% 的高脂肪及满足基础代谢需求的标准蛋白质 (1.0~1.5 g/kg)^[14]。与普通低碳饮食不同, KD 的核心目标并非减重,而是通过限制葡萄糖来源,迫使机体切换能量代谢模式,从而使血酮浓度稳定在 0.5~3.0 mmol/L 的状态。

酮体是机体在葡萄糖供能不足时,肝脏分解脂肪酸产生的 3 种小分子化合物的总称,包括 β -羟基丁酸 (β -hydroxybutyric acid, β -HB)、乙酰乙酸及少量丙酮,是 KD 发挥抗 SCZ 作用的重要介质^[15]。由于碳水化合物摄入低,经肠道吸收入血液的葡萄糖大幅减少,机体会优先动员脂肪组织分解为脂肪酸,脂肪酸进而经肝脏线粒体 β -氧化生成乙酰辅酶 A,后者受限于草酰乙酸不足而无法进入三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA) 彻底氧化,转而在肝细胞线粒体中合成酮体。最终,酮体通过血液循环运输至外周组织和脑,在酮脂酰辅酶 A 转移酶作用下转化为乙酰辅酶 A,进入 TCA 供能,成为脑的替代能源^[16]。这

一过程使机体从糖依赖转向酮体依赖的能量代谢模式,不仅是能量供应方式的转变,更能通过代谢信号传导影响全身(尤其是中枢神经系统)的生理功能,从而发挥抗 SCZ 的作用。

2 KD 治疗 SCZ 的机制

KD 通过限制葡萄糖摄入强制机体切换至以酮体为主要能量来源的代谢模式,并借助代谢信号传导影响中枢神经系统生理功能。其主要通过能量代谢重塑与线粒体功能修复、抗氧化应激以及神经递质调节等多种途径发挥对 SCZ 的辅助治疗作用,具体包括增加三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)等可用燃料、改善线粒体功能、改善脑内葡萄糖利用障碍、减少氧化应激、减少炎症、改变谷氨酸(glutamic acid, Glu)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)等神经递质的平衡等。这些机制多层面、多系统协同,共同发挥了抗 SCZ 作用^[17]。这一从饮食调控到代谢改变再到中枢作用的完整链路,为 KD 发挥 SCZ 作用奠定了重要的生理与代谢基础。

2.1 重塑能量代谢与线粒体功能修复

正常生理状态下,能量代谢系统以葡萄糖、脂肪酸以及氨基酸为底物,主要在线粒体中进行一系列生化反应从而生成能量^[18]。线粒体作为能量代谢的核心细胞器,其功能的完整性依赖于高效的电子传递链活性、适度的信号分子生成能力、稳定的膜电位与钙缓冲功能、动态平衡的融合-分裂周期以及线粒体自噬等机制构成的严格质量控制体系^[18,19]。这一体系的稳态受遗传背景、营养供给、激素水平、生理活动强度及抗氧化防御系统等多因素共同调控。

研究表明,SCZ 患者存在显著的脑能量代谢异常,且这种异常被证实是导致神经元功能紊乱、神经可塑性下降及脑环路连接异常的关键机制之一^[20]。具体而言,SCZ 患者脑细胞中磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)胰岛素信号通路受到抑制,导致葡萄糖代谢障碍和脑内葡萄糖摄取率下降,从而阻碍了脑能量的正常供应,这种现象在前额叶皮质中尤为明显^[21,22]。同时,星形胶质细胞-神经元代谢耦合功能异常,导致乳酸穿梭机制及糖酵解过程无法正常进行,从而引

起葡萄糖代谢障碍^[23,24]。此外,患者脑内乳酸水平升高及细胞内 pH 降低等现象,提示糖酵解依赖的能量代谢异常可能是 SCZ 患者并发代谢综合征的潜在机制^[25,26]。作为 ATP 合成的主要途径, TCA 及氧化磷酸化系统功能缺陷,会导致氧化磷酸化功能障碍并直接引发中枢神经系统能量失衡,导致神经元电活动及信号传导异常,最终诱发 SCZ^[27,28]。

KD 可通过重塑能量代谢通路改善线粒体功能,其作用已在动物实验和临床研究中得到初步验证^[28-32]。在代谢调控方面, KD 可纠正 PI3K/AKT 通路异常,减少胰岛素信号受损介导的线粒体功能障碍^[29]。在生物学效应方面,动物及人类受试者均显示, KD 干预后线粒体生物合成增强,表现为线粒体蛋白质总量增加,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶(泛醌)亚基 B8 及细胞色素 C 氧化酶亚基 4 亚型 1 等氧化磷酸化相关基因表达上调^[30,31]。研究表明, *SNX27R196W* 基因敲入的小鼠存在突触功能和学习行为的缺陷,而慢性酮症状态下的 *SNX27R196W* 基因敲入的小鼠,对代谢应激的适应能力显著增强,而且恢复了神经元氧化磷酸化并逆转了认知缺陷^[32]。此外,前脉冲抑制(prepulse inhibition, PPI)受损模型实验证实, KD 的治疗机制是以酮体为主要能量来源,通过葡萄糖摄入限制诱导脑能量底物转换,在这个过程中炎症因子及活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成减少,同时脑内线粒体数量及功能有所上调^[33]。

综上所述, KD 可能通过诱导机体形成酮体依赖的能量代谢模式,进而修复线粒体功能,最终改善 SCZ 相关症状,这一机制为理解 KD 的神经保护作用提供了关键理论依据。

2.2 抗氧化应激

在正常生理状态下,适度水平的 ROS 可作为关键第二信使激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路,参与调控细胞增殖、分化等核心生理过程。而当 ROS 生成过量并超出机体清除能力时,则会引发组织、细胞损伤^[34]。因此,维持氧化还原稳态不仅是避免组织过度损伤的基础,也是保障细胞信号传导等特定生化途径精准运行的关键。在机体中,氧化应激的动态平衡受严格调控,其核心在于氧化剂与抗氧化防御系统之间的协调

制衡^[35]。体内抗氧化系统通过超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 等酶类与谷胱甘肽、维生素 C 等非酶类协同作用,共同将体内氧化剂水平维持在生理安全范围内^[36]。

近年研究已证实,氧化还原稳态失衡是 SCZ 发病的关键病理机制之一,同时也是神经发育过程中 SCZ 发生的重要风险调控因素^[37-39]。具体而言,氧化还原稳态失衡会导致神经元线粒体结构与功能异常,引发 ROS 生成过量。该过程中还伴有促炎细胞因子水平异常升高,进一步诱发中枢神经炎症反应^[40-42]。更重要的是,SCZ 患者中存在“氧化损伤-线粒体功能下降”的恶性循环,即线粒体功能障碍导致 ROS 产生增加,异常表达的 ROS 会损伤线粒体呼吸链功能,并下调 SOD 及 GSH-Px 等抗氧化酶表达,而抗氧化能力的下降又会加剧 ROS 蓄积与线粒体损伤,最终推动 SCZ 病理状态的持续进展^[43,44]。在细胞层面,小清蛋白阳性中间神经元 (parvalbumin inhibitory interneurons, PVI) 因高频放电依赖高强度氧化磷酸化供能,对氧化还原失调尤为敏感。PVI 长期暴露于氧化应激环境中,会导致皮质发育关键窗口期延长,进而破坏皮质回路的稳定性^[45,46]。同时,PVI 损伤还会间接诱导小胶质细胞过度激活,这是 SCZ 中枢神经系统的显著病理特征之一。被激活的小胶质细胞会大量释放白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等促炎因子,进一步刺激 ROS 生成,而过量 ROS 又会作为信号分子促进炎症因子分泌,形成“氧化应激-神经炎症”正反馈回路,最终导致神经元退行性病变及凋亡^[47-49]。除此之外,氧化应激还可直接破坏 GABA 能回路的结构与功能,导致抑制性神经递质释放减少,而 GABA 能抑制功能缺陷是 SCZ 认知缺陷的重要神经基础^[50,51]。综上,氧化还原稳态失调可通过调控神经发育进程、破坏突触可塑性及扰乱神经环路平衡,成为连接环境风险因素与 SCZ 症状的关键病理桥梁,为 SCZ 的发病机制研究提供关键理论依据^[34,51]。

KD 可通过多途径改善线粒体功能并减少 ROS 生成,从而发挥抗氧化应激作用,其机制已得到相关研究支持^[45]:一方面,KD 可直接增强线

粒体呼吸链复合体的活性,促进线粒体生物合成,修复线粒体结构与功能缺陷,从源头减少 ROS 生成;另一方面,KD 能够显著降低神经元对葡萄糖代谢的依赖,进而减少经糖酵解途径代谢产生的 ROS。作为 KD 产生的主要酮体, β -HB 可直接清除羟自由基等 ROS,并通过激活核因子 E2 相关因子 2/血红素氧合酶-1 通路上调抗氧化酶表达,增强内源性抗氧化防御系统功能^[52,53]。此外,丁酸及 β -HB 等酮体可与 G 蛋白偶联受体结合,通过抑制小胶质细胞中 NOD 样受体家族含 pyrin 结构域蛋白 3 炎症小体的激活,减少 TNF- α 、IL-1 β 及 IL-6 等促炎因子的释放,同时上调抗炎因子 IL-10 表达水平。酮体对炎症的这种调节作用,既减少了炎症介导的 ROS 生成,又通过减轻炎症负荷降低氧化应激对神经元的损伤,最终阻断“氧化应激-神经炎症”的正反馈循环^[54-58]。临床证据也显示,SCZ 患者酮体水平与其执行功能呈正相关,提示酮体可能通过上述抗氧化应激及抗炎途径,改善 SCZ 患者的神经功能缺陷^[56]。

因此,酮体能够调节与炎症相关的通路通过抗氧化应激来治疗 SCZ,其作用不仅靶向 SCZ 的核心病理环节,更与能量代谢改善形成协同效应,为其作为辅助治疗提供了重要实验依据。

2.3 调节神经递质

大脑神经递质系统通过多巴胺、Glu、GABA、5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 及乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh) 等多种递质的协同作用,维系认知功能、情感加工及行为输出的稳态平衡。其中,多巴胺系统主要参与奖赏与动机调节,Glu 系统是兴奋性信号传递的基础,GABA 系统维持神经环路的兴奋性-抑制性平衡,5-HT 系统是调控情绪与认知的核心,ACh 系统则在注意力与感觉门控中发挥关键作用。上述神经递质系统的功能协同与动态平衡,是共同构成中枢神经环路功能稳定的分子与细胞基础。

SCZ 的核心病理特征表现为多脑区神经递质系统的交互性调控紊乱。首先,中脑边缘多巴胺通路过度激活会放大环境刺激的显著性,进而引发幻觉、妄想等 SCZ 阳性症状。而前额叶皮质多巴胺功能低下则直接损害工作记忆、认知灵活性等执行功能,表现为情感淡漠等阴性症状^[59]。其次,前额叶-丘脑-海马回路中 N-甲基-D-天冬

氨酸受体 (N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA) 活性降低, 不仅破坏突触可塑性与记忆整合, 还通过减弱对 GABA 能中间神经元的兴奋性输入导致 γ 振荡去同步化。同时 NMDA 受体功能不足减弱了对中脑边缘多巴胺系统的抑制性调控, 进一步加剧多巴胺能亢进^[60]。此外, GABA 能抑制缺陷, 特别是前额叶与海马区 PVI 功能耗损, 导致抑制性神经递质释放减少, 引发 Glu 能兴奋毒性与网络抑制失衡的恶性循环。这种抑制性缺陷还会减弱丘脑网状核的 GABA 能抑制作用, 造成丘脑信息门控功能障碍, 导致感觉 PPI 异常, 最终使得无关信息过度涌入高级皮质^[61,62]。同时, 5-HT 系统失调表现为介导认知失真的前额叶 5-HT_{2A} 受体激活增强、与情绪障碍相关的边缘系统 5-HT_{1A} 受体功能降低^[63], 以及基底前脑投射至皮质的 $\alpha 7$ 型烟碱型 Ach 受体信号衰减, 进一步损害注意资源分配与感觉门控效率^[64]。上述递质系统的网络级联失调, 如边缘多巴胺亢进抑制前额叶 Glu 释放、GABA 缺陷驱动皮质过度兴奋, 共同构成了 SCZ 的神经递质调节紊乱的病理基础。

KD 可能通过多重途径调节神经递质系统平衡, 为 SCZ 治疗提供了潜在的神经生物学机制支持。研究表明, KD 可增强 GABA 生物合成, 提升 GABA 水平, 同时促进 Glu 代谢, 抑制 Glu 兴奋性毒性并上调神经营养因子 BDNF 表达, 从而纠正 SCZ 患者脑内 GABA 浓度的异常降低^[65,66]。在急性 NMDA 受体功能障碍小鼠模型中, 采用低碳水化合物/高脂肪的 KD 干预 7 周, 能显著改善药物诱导的 NMDA 受体抑制所致行为异常, 降低 Glu 毒性, 促进 GABA 能抑制功能并减少 ROS 生成, 证实其对 Glu 系统的调节作用^[67]。同时, 酮症状态可改变细胞膜离子梯度如 K^+ 、 Ca^{2+} , 间接调节神经递质释放动力学, 发挥类似情绪稳定剂的效应。此外, KD 诱导的 GPR109A 上调可抑制细胞溶质磷脂酶 A2 活性, 减少髓鞘分解, 维持髓鞘完整性, 进而保障神经递质信号传导效率^[68]。这些发现表明, KD 可能通过靶向调节 GABA-Glu 平衡、改善神经信号传导微环境, 从而逆转 SCZ 的神经递质紊乱, 为其临床应用提供了实验病理学依据。

3 KD 治疗 SCZ 的基础和临床研究

动物模型研究已为 KD 治疗 SCZ 提供了重要实验基础。目前常用的 SCZ 动物模型有药物诱导模型和基因敲除模型, 皆可有效模拟疾病核心症状, 如感觉运动门控缺陷、认知功能障碍及社交退缩等。药理学研究证实, KD 干预能显著改善啮齿动物的精神病样行为异常, 使其行为恢复至接近正常水平^[69]。例如, 妊娠期母鼠接受 KD 可增强子代 CD-1 小鼠的社交互动能力, 并减轻了其抑郁样行为^[70]。在感觉门控机制方面, 针对 DBA/2 小鼠的研究显示, 其脑内酮体水平与 P20/N40 门控比值呈显著负相关, 即酮体水平最高组门控比最低, 提示 KD 可能通过改善感觉门控缺陷发挥治疗作用^[32,67,71]。此外, 在 SCZ 相关的急性 NMDA 受体功能减退动物模型中^[67], KD 干预可有效减少 PPI 受损, 这一发现为 KD 预防 SCZ 发生提供了实验支持。

KD 治疗 SCZ 的临床研究探索始于早期观察性报告。1965 年 PACHECO 等^[72] 病例报告纳入了 10 名难治性 SCZ 患者, SCZ 患者在采用 KD 两周后, Beckomberg 量表评估症状显著减轻, 但停药 1 周后部分患者出现症状反弹。尽管研究存在样本量小、缺乏对照组及混杂治疗等局限性, 但首次提示了 KD 治疗 SCZ 的潜在价值。后来, PALMER 等^[73] 2017 年的病例报告纳入 2 例难治性分裂情感性障碍患者, 指出分别在采用 KD 治疗 12 个月和 4 个月后, 患者症状快速缓解且改善效果与血酮水平直接相关; 随后, PALMER 等^[74] 在 2019 年的病例报告纳入了 2 例患者, 分别在采用 KD 治疗 12 年和 5 年后, 病程数十年、药物难治的 SCZ 患者精神病性症状获得持续缓解。此外, DANAN 等^[10] 2022 年的回顾性队列研究纳入了 12 名分裂情感性障碍患者, 平均采用 KD 治疗 59 d 后, 抑郁与精神病症状均获极显著改善, 体重、血压等有所改善, 虽然报告存在样本量小、非随机设计的局限性, 但进一步提供了支持性证据, 也表明坚持 KD 的 SCZ 患者的症状有所改善, 并可减少精神类药物的剂量。值得注意的是, 沈云霞等^[75] 2023 年的随机对照试验发现 KD 干预可改善女性 SCZ 肥胖患者的临床预后, 包括改善心理状态、稳定血压与血脂水平、改善营养状态

及提高生活质量。这些研究结果支持 KD 对 SCZ 具有治疗潜力效果,证明其可能成为一种可行的新型治疗途径,为临床实践提供了新思路。这些临床试验采用系统性方案,并在严格控制下进行,有望深化对 KD 精神科治疗效果的理解。

综上所述,现有临床研究表明 KD 在 SCZ 治疗中可能具有有益效果。然而,为实现饮食干预研究的可重复性,需获取更一致的干预参数信息,包括脂肪/碳水化合物比例、干预持续时间以及持续监测酮症水平数据。为弥补当前证据的不足,多项正在进行的多中心临床试验旨在提供全面的系统报告,涵盖代谢物动态监测、标准化症状评估及严格饮食依从性跟踪^[76]。未来研究的关键在于开展更多设计严谨的随机对照试验,以明确 KD 的受益人群特征及所需维持的酮症阈值,这对与明确饮食干预在 SCZ 治疗中的疗效至关重要,也将为推动 KD 的规范化临床应用奠定坚实基础。

4 挑战与展望

KD 作为 SCZ 辅助治疗方案的临床转化仍面临严峻挑战。核心瓶颈在于患者依从性低,其严格的营养架构与日常饮食习惯存在显著差异,且初期可能引发不良反应,加之对社交功能的制约,为患者带来双重负担。在机制层面,酮体虽可通过能量代谢重塑、抗氧化应激及神经递质调节等多途径发挥神经保护作用,但其作用于多巴胺能、Glu 能系统及神经免疫网络的具体分子通路尚未明晰。此外,个体代谢应答的异质性、缺乏可预测疗效的生物标志物,以及 KD 与抗精神病药物间潜在的药代动力学相互作用,均构成个体化应用的障碍。当前证据体系主要建立在病例报告及小样本试验基础上,缺乏高阶循证医学证据,面临患者依从性低、作用通路未完全阐明、个体化方案缺乏等关键问题,亟待通过大规模随机对照试验为 KD 辅助治疗 SCZ 提供高阶循证进行验证。

因此,未来研究应致力于构建贯穿基础与临床的整合性框架。在机制探索上,需运用多组学技术及神经影像学手段,深入阐释 KD 对表观遗传调控、突触可塑性及神经环路功能的影响。临床研究须优先推进设计严谨的多中心随机对照

试验,标准化干预方案并建立动态监测体系,以确证其疗效与安全性。进而,基于代谢表型或遗传特征开发精准化分层策略,确立个体化营养配比与酮症阈值。最终,通过将 KD 有机融入多元化治疗范式,并借助数字化健康管理技术优化依从性支持系统,有望推动其从实验性干预向临床实践转化,为 SCZ 患者提供新的治疗路径。

5 结论

KD 作为一种潜在的 SCZ 辅助治疗策略,其通过改善脑能量代谢障碍、抑制氧化应激与神经炎症、调节神经递质系统平衡等机制产生的神经保护作用,已获临床前研究证实。部分临床试验亦显示其在缓解精神症状、改善认知功能及代谢指标方面的应用前景,有望成为一种能同时改善精神症状和代谢副作用的协同疗法。当前的研究成果,从机制探索到初步临床验证,为开展决定性的大规模临床试验提供了理论准备和方案借鉴。未来的核心任务是将这些前期发现转化为确凿的循证医学证据,并最终发展出可个体化、可执行的临床干预方案,为 SCZ 患者提供新的希望。

参考文献:

- [1] LV S, LUO C. Blood-brain barrier dysfunction in schizophrenia: mechanisms and implications (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2025, 56(4):153.
- [2] JAVITT D C. Cognitive impairment associated with schizophrenia: from pathophysiology to treatment [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63(1): 119-141.
- [3] DEAN O M, GLIDDON E, VAN RHEENEN T E, et al. An update on adjunctive treatment options for bipolar disorder [J]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(2): 87-96.
- [4] YING J, CHEW Q H, MCINTYRE R S, et al. Treatment-resistant schizophrenia, clozapine resistance, genetic associations, and implications for precision psychiatry: a scoping review [J]. *Genes*, 2023, 14(3): 689.
- [5] GUERREIRO D, ALMEIDA A, RAMALHO R. Ketogenic diet and neuroinflammation: implications for neuroimmunometabolism and therapeutic approaches to refractory epilepsy [J]. *Nutrients*, 2024, 16(23): 3994.
- [6] RANJBAR N, BEHNAM B E, ABBASI M M, et al. The possible antioxidative effects of ketogenic diet by modifying brain klotho expression: a rat model study [J]. *Nutr Neurosci*, 2025, 28(8): 968-974.

- [7] CHOI J, KANG J, KIM T, et al. Sleep, mood disorders, and the ketogenic diet: potential therapeutic targets for bipolar disorder and schizophrenia [J]. *Front Psychiatry*, 2024, 15: 1358578.
- [8] EL KARKAFI R, GEBARA T, SALEM M, et al. Ketogenic diet and inflammation: implications for mood and anxiety disorders [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1411: 537–554.
- [9] ILDARABADI A, MIR MOHAMMAD ALI S N, RAHMANI F, et al. Inflammation and oxidative stress in epileptic children: from molecular mechanisms to clinical application of ketogenic diet [J]. *Rev Neurosci*, 2024, 35(4): 473–488.
- [10] DANAN A, WESTMAN E C, SASLOW L R, et al. The ketogenic diet for refractory mental illness: a retrospective analysis of 31 inpatients [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 951376.
- [11] SETHI S, WAKEHAM D, KETTER T, et al. Ketogenic diet intervention on metabolic and psychiatric health in bipolar and schizophrenia: a pilot trial [J]. *Psychiatry Res*, 2024, 335: 115866.
- [12] LONGHITANO C, FINLAY S, PEACHEY I, et al. The effects of ketogenic metabolic therapy on mental health and metabolic outcomes in schizophrenia and bipolar disorder: a randomized controlled clinical trial protocol [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1444483.
- [13] CHRYSAFI M, JACOVIDES C, PAPADOPOULOU S K, et al. The potential effects of the ketogenic diet in the prevention and co-treatment of stress, anxiety, depression, schizophrenia, and bipolar disorder: from the basic research to the clinical practice [J]. *Nutrients*, 2024, 16(11): 1546.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] RHO J M, BOISON D. The metabolic basis of epilepsy [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(6): 333–347.
- [18] ROCA-PORTOLES A, TAIT S W G. Mitochondrial quality control: from molecule to organelle [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8): 3853–3866.
- [19] PICARD M, SHIRIHAI O S. Mitochondrial signal transduction [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1620–1653.
- [20] SAIGA R, UESUGI M, TAKEUCHI A, et al. Brain capillary structures of schizophrenia cases and controls show a correlation with their neuron structures [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 11768.
- [21] AGARWAL S M, CARAVAGGIO F, COSTA-DOOKHAN K A, et al. Brain insulin action in schizophrenia: something borrowed and something new [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 163: 107633.
- [22] STOGIOS N, HAMEL L, SMITH E, et al. Investigating the effects of antipsychotics on brain insulin action: study protocol for a multi-modality magnetic resonance imaging (MRI) study in healthy controls [J]. *PLoS One*, 2022, 17(11): e0277211.
- [23] PARK H J, CHOI I, LEEM K H. Decreased brain pH and pathophysiology in schizophrenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8358.
- [24] ZHANG Y, TONG L, MA L, et al. Progress in the research of lactate metabolism disruption and astrocyte-neuron lactate shuttle impairment in schizophrenia: a comprehensive review [J]. *Adv Biol*, 2024, 8(6): e2300409.
- [25] PRUETT B S, MEADOR-WOODRUFF J H. Evidence for altered energy metabolism, increased lactate, and decreased pH in schizophrenia brain: a focused review and meta-analysis of human postmortem and magnetic resonance spectroscopy studies [J]. *Schizophr Res*, 2020, 223: 29–42.
- [26] BRYLL A, SKRZYPEK J, KRZYSZCIAK W, et al. Oxidative-antioxidant imbalance and impaired glucose metabolism in schizophrenia [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 384.
- [27] HENKEL N D, WU X, O’ DONOVAN S M, et al. Schizophrenia: a disorder of broken brain bioenergetics [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(5): 2393–2404.
- [28] BERGMAN O, BEN-SHACHAR D. Mitochondrial oxidative phosphorylation system (OXPHOS) deficits in schizophrenia: possible interactions with cellular processes [J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(8): 457–469.
- [29] CAMPBELL I, CAMPBELL H. Mechanisms of insulin resistance, mitochondrial dysfunction and the action of the ketogenic diet in bipolar disorder. Focus on the PI3K/AKT/HIF1- α pathway [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 145: 110299.
- [30] 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.
- [31] HUBBARD W B, VEKARIA H J, SULLIVAN P G. Mitochondrial drug delivery systems: therapeutic application

- for clinical bioenergetics in neurodegenerative disease [M]. Cambridge: Academic Press, 2021: 385–409.
- [32] ZHANG H, ZHENG Q, GUO T, et al. Metabolic reprogramming in astrocytes results in neuronal dysfunction in intellectual disability [J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(6): 1569–1582.
- [33] KRAEUTER A K, ARCHAMBAULT N, VAN DEN BUUSE M, et al. Ketogenic diet and olanzapine treatment alone and in combination reduce a pharmacologically-induced prepulse inhibition deficit in female mice [J]. *Schizophr Res*, 2019, 212: 221–224.
- [34] DWIR D, KHADIMALLAH I, XIN L, et al. Redox and immune signaling in schizophrenia: new therapeutic potential [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2023, 26(5): 309–321.
- [35] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363–383.
- [36] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9): 689–709.
- [37] JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ S, GURPEGUI M, GARROTE-ROJAS D, et al. Oxidative stress parameters and antioxidants in adults with unipolar or bipolar depression versus healthy controls: systematic review and meta-analysis [J]. *J Affect Disord*, 2022, 314: 211–221.
- [38] RAMBAUD V, MARZO A, CHAUMETTE B. Oxidative stress and emergence of psychosis [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1870.
- [39] JOMOVA K, RAPTOVA R, ALOMAR S Y, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants; chronic diseases and aging [J]. *Arch Toxicol*, 2023, 97(10): 2499–2574.
- [40] KHAN A N, JAWARKAR R D, ZAKI M E A, et al. Natural compounds for oxidative stress and neuroprotection in schizophrenia: composition, mechanisms, and therapeutic potential [J]. *Nutr Neurosci*, 2024, 27(11): 1306–1320.
- [41] MANI V, ALSHAMMERI B S. Aripiprazole attenuates cognitive impairments induced by lipopolysaccharide in rats through the regulation of neuronal inflammation, oxidative stress, and apoptosis [J]. *Medicina*, 2023, 60(1): 46.
- [42] PIATOIKINA A S, ZHILYAEVA T V, KOSTINA O V, et al. Gender-related characteristics of oxidative stress severity and cognitive impairment in patients with schizophrenia [J]. *J Mol Neurosci*, 2023, 73(7/8): 628–634.
- [43] FIZÍKOVÁ I, DRAGAŠEK J, RAČAY P. Mitochondrial dysfunction, altered mitochondrial oxygen, and energy metabolism associated with the pathogenesis of schizophrenia [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9): 7991.
- [44] UMARE M D, WANKHEDE N L, BAJAJ K K, et al. Interweaving of reactive oxygen species and major neurological and psychiatric disorders [J]. *Ann Pharm Fr*, 2022, 80(4): 409–425.
- [45] LI S, SHENG Z H. Energy matters: presynaptic metabolism and the maintenance of synaptic transmission [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(1): 4–22.
- [46] APAM-CASTILLEJOS D J, TENDILLA-BELTRÁN H, VÁZQUEZ-ROQUE R A, et al. Second-generation antipsychotic olanzapine attenuates behavioral and prefrontal cortex synaptic plasticity deficits in a neurodevelopmental schizophrenia-related rat model [J]. *J Chem Neuroanat*, 2022, 125: 102166.
- [47] TREMBLAY M È. Microglial functional alteration and increased diversity in the challenged brain: insights into novel targets for intervention [J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 16: 100301.
- [48] INAN M, ZHAO M, MANUSZAK M, et al. Energy deficit in parvalbumin neurons leads to circuit dysfunction, impaired sensory gating and social disability [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 93: 35–46.
- [49] HU H, GAN J, JONAS P. Interneurons. Fast-spiking, parvalbumin⁺ GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function [J]. *Science*, 2014, 345(6196): 1255263.
- [50] KULAK A, STEULLET P, CABUNGCAL J H, et al. Redox dysregulation in the pathophysiology of schizophrenia and bipolar disorder: insights from animal models [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 18(12): 1428–1443.
- [51] KIM Y, SANTOS R, GAGE F H, et al. Molecular mechanisms of bipolar disorder: progress made and future challenges [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 30.
- [52] ACHANTA L B, RAE C D. β -hydroxybutyrate in the brain: one molecule, multiple mechanisms [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(1): 35–49.
- [53] PUCHALSKA P, CRAWFORD P A. Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics [J]. *Cell Metab*, 2017, 25(2): 262–284.
- [54] YOUM Y H, NGUYEN K Y, GRANT R W, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease [J]. *Nat Med*, 2015, 21(3): 263–269.
- [55] POLITO R, LA TORRE M E, MOSCATELLI F, et al. The ketogenic diet and neuroinflammation: the action of beta-hydroxybutyrate in a microglial cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3102.
- [56] HUANG C, WANG P, XU X, et al. The ketone body metabolite β -hydroxybutyrate induces an antidepressant-associated ramification of microglia via HDACs inhibition-

- triggered Akt-small RhoGTPase activation [J]. *Glia*, 2018, 66(2): 256-278.
- [57] KALINOVIC R, PASCARIU A, VLAD G, et al. Involvement of the expression of G protein-coupled receptors in schizophrenia [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(1): 85.
- [58] ANSAREY S H. Inflammation and JNK's role in niacin-GPR109A diminished flushed effect in microglial and neuronal cells with relevance to schizophrenia [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 771144.
- [59] XU H, YANG F. The interplay of dopamine metabolism abnormalities and mitochondrial defects in the pathogenesis of schizophrenia [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 464.
- [60] LEE G, ZHOU Y. NMDAR hypofunction animal models of schizophrenia [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 185.
- [61] CROTCHETT B L M, REIGHARD S D, NASRALLAH H A. GABA dysfunction in schizophrenia: the GABAA receptor as a potential therapeutic target [J]. *Biomark Neuropsychiatry*, 2025, 12: 100130.
- [62] COLONNESE M T, PHILLIPS M A. Thalamocortical function in developing sensory circuits [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2018, 52: 72-79.
- [63] POURHAMZEH M, MORAVEJ F G, ARABI M, et al. The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022, 42(6): 1671-1692.
- [64] TERRY A V J, CALLAHAN P M. $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors as therapeutic targets in schizophrenia: Update on animal and clinical studies and strategies for the future [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 170: 108053.
- [65] HOWES O D, BUKALA B R, BECK K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments [J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(1): 22-35.
- [66] SEARS S M, HEWETT S J. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance [J]. *Exp Biol Med*, 2021, 246(9): 1069-1083.
- [67] KRAEUTER A K, VAN DEN BUUSE M, SARNYAI Z. Ketogenic diet prevents impaired prepulse inhibition of startle in an acute NMDA receptor hypofunction model of schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2019, 206: 244-250.
- [68] OXENKRUG G, FORESTER B. Anthranilic acid, a GPR109A agonist, and schizophrenia [J]. *Int J Tryptophan Res*, 2024, 17: 11786469241239125.
- [69] BEAM A, CLINGER E, HAO L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota [J]. *Nutrients*, 2021, 13(8): 2795.
- [70] ARQOUB A M S, FLYNN K G, MARTINEZ L A. Gestational exposure to a ketogenic diet increases sociability in CD-1 mice [J]. *Behav Neurosci*, 2020, 134(4): 358-368.
- [71] KRAEUTER A K, MASHAVAVE T, SUVARNA A, et al. Effects of beta-hydroxybutyrate administration on MK-801-induced schizophrenia-like behaviour in mice [J]. *Psychopharmacology*, 2020, 237(5): 1397-1405.
- [72] PACHECO A, EASTERLING W S, PRYER M W. A pilot study of the ketogenic diet in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 1965, 121: 1110-1111.
- [73] PALMER C M. Ketogenic diet in the treatment of schizoaffective disorder: Two case studies [J]. *Schizophr Res*, 2017, 189: 208-209.
- [74] PALMER C M, GILBERT-JARAMILLO J, WESTMAN E C. The ketogenic diet and remission of psychotic symptoms in schizophrenia: two case studies [J]. *Schizophr Res*, 2019, 208: 439-440.
- [75] 沈云霞, 李娜, 乐樱, 等. 生酮饮食干预对女性精神分裂症肥胖患者心理状态与代谢指标的影响 [J]. *中国社区医师*, 2023, 39(16): 49-51, 54.
- SHEN Y X, LI N, LE Y, et al. Effects of ketogenic diet intervention on psychological state and metabolic indexes in obese female schizophrenia patients [J]. *Chin Community Dr*, 2023, 39(16): 49-51, 54.
- [76] YU B J, OZ R S, SETHI S. Ketogenic diet as a metabolic therapy for bipolar disorder: clinical developments [J]. *J Affect Disord Rep*, 2023, 11: 100457.

[收稿日期]2025-09-08