

· 综 述 ·

营养支持治疗对恶性肿瘤患者免疫功能影响的研究进展

谢 骥 综述, 宋飞雪[△] 审校

(兰州大学第二医院肿瘤内科, 甘肃 兰州 730030)

[摘要] 恶性肿瘤是世界上病死率最高的疾病之一。在过去的几十年里, 尽管在降低恶性肿瘤发病率和病死率方面取得了相当大的进展, 但是每年仍有 1 000 万例肿瘤患者死亡。恶性肿瘤患者常面临着营养不良的风险, 而营养不良发生率高、治疗率低是我国现状。目前大量的研究已经证实, 营养支持治疗可以纠正恶性肿瘤患者的营养不良、改善免疫功能、降低感染性疾病发生率, 提高患者对治疗的耐受性, 延长患者生存期。现就营养支持治疗对恶性肿瘤患者免疫功能的影响进行综述。

[关键词] 肿瘤; 营养支持; 免疫系统; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.10.028

中图法分类号:R730.7

文章编号:1009-5519(2023)10-1751-06

文献标识码:A

Research progress on effect of nutritional support therapy on immune function of patients with malignant tumor

XIE Ji, SONG Feixue[△]

(Department of Oncology, the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730030, China)

[Abstract] Malignant tumor is one of the most deadly diseases in the world. Over the past few decades, 10 million tumor patients have died each year, despite considerable progress in reducing the incidence and mortality of malignant tumors. The patients with malignant tumors are at risk of malnutrition. The high incidence of malnutrition and low treatment rate is the current situation in our country. A large number of studies have confirmed that the nutritional support therapy can correct malnutrition, improve immune function, reduce the occurrence of infectious diseases, increase the tolerance to treatment and prolong the survival period in the patients with malignant tumors. This article reviews the effect of nutritional support therapy on the immune function of the patients with malignant tumor.

[Key words] Neoplasms; Nutritional support; Immune system; Review

癌症是全球第二大死因, 2019 年全球新增癌症患者 2 360 万例, 癌症死亡人数 1 000 万例; 癌症是造成全球疾病负担的一个主要因素, 预计全球癌症负担至少在未来 20 年将增加^[1]。营养不良是癌症患者的一个共同特征, 据统计, 高达 10%~20% 的癌症患者死于营养不良, 而不是癌症本身^[2]。恶性肿瘤的具体发病原因目前还没有完全阐明, 已有证据提示恶性肿瘤是一种代谢性疾病^[3-4], 因此, 在恶性肿瘤的治疗上提出了营养支持治疗。多中心随机对照研究显示, 给予肿瘤患者早期营养支持治疗可以显著降低并发症发生率及病死率^[5]。本文总结了营养支持治疗对恶性肿瘤患者免疫功能的影响, 以提高临床医生对营养支持治疗重要性的认知。

1 我国恶性肿瘤患者营养支持治疗现状

恶性肿瘤患者由于其基础疾病和肿瘤治疗而面

临着营养不良的风险, 体重减轻被认为是疾病进展和生存时间缩短的预测因素^[6]。超过 50% 的肿瘤患者存在血清清蛋白、血红蛋白等生化指标异常^[7]。2012 年的一项调查研究结果显示, 恶性肿瘤患者及其家属低估了营养不良的风险^[8], 需要提高患者及家属对于营养不良的认知。我国肿瘤患者 5 年生存率显著低于发达国家, 其中一个重要原因是轻视营养治疗^[9]。目前的研究结果显示, 我国三甲医院住院肿瘤患者整体营养不良的发生率高达 80%, 而营养不良肿瘤患者的营养支持治疗率只有 34%^[10]。一项肿瘤住院患者营养支持治疗现状多中心调查结果显示, 我国部分三甲医院肿瘤患者营养支持治疗实施不够规范, 33.3% 的营养不良肿瘤患者和 46.9% 的存在营养风险肿瘤患者没有接受营养干预, 而营养状况良好的肿瘤患者被施以营养治疗的比例高达 51.0%^[11]。尽管体重减

[△] 通信作者, E-mail: Puzzlist@163.com。

轻多发生在癌症自然病程的早期,但对癌症患者营养支持治疗常被留到疾病的末期和恶病质的难治性阶段。肿瘤患者营养支持治疗包括肠内营养和肠外营养。长时间使用肠外营养支持,不符合人体生理,其可导致肠黏膜萎缩,影响肠道形态和功能,甚至对免疫系统造成损伤^[12]。由于肠外营养会导致更多的不良反应,因此只有当肠内营养不能保证足够的营养或患者存在胃肠道梗阻的情况下,才考虑采用肠外营养。尽管肠外营养存在很多的弊端,但其在我国肿瘤住院患者营养支持方式中仍占有优势,我国的一项多中心调查结果显示,肠外营养应用率高达 45.8%^[11]。肿瘤患者营养不良发生率高而治疗率低、治疗不及时、治疗不够规范是我国现状。

所有的肿瘤均可能会造成营养不良,不同肿瘤营养不良的发生率不同,消化系统肿瘤高于非消化系统肿瘤,上消化道肿瘤高于下消化道肿瘤^[10]。肿瘤患者,尤其是消化道肿瘤患者的营养不良发生率高,其原因是多方面的,包括肿瘤自身导致的营养消耗;肿瘤生长导致的消化道梗阻;化疗后不良反应导致患者恶心、呕吐,影响进食;手术、感染等因素导致的机体分解代谢增加。肿瘤患者营养不良的后果是体重减轻、肌肉量减少、免疫功能减弱、感染频率增加、并发症增多及对化疗的耐受性降低^[6]。2009 年美国肠外肠内营养学会强调没有证据证明营养支持会促进肿瘤生长^[13],因此,对于肿瘤患者实施营养支持治疗是安全可靠的。

2 恶性肿瘤对免疫系统的影响

恶性肿瘤患者围手术期摄食量减少、食欲减退,以及手术创伤和应激均可导致严重的免疫抑制^[14]。手术目前仍是恶性肿瘤的主要治疗方法。恶性肿瘤患者的重大外科创伤与促炎和抗炎反应的同时激活相关,即全身炎症免疫反应和代偿性抗炎免疫反应,免疫反应之间的平衡受损导致术后免疫抑制,可能导致感染性并发症风险增加、住院时间延长和病死率增加^[15]。恶性肿瘤患者往往面临营养不良的风险,营养不良可导致免疫功能低下,手术及放化疗将加重免疫抑制状态,主要表现为循环中辅助性淋巴细胞亚群 CD4⁺ 减少,抑制性淋巴细胞亚群 CD8⁺ 相对增加,CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,NK 细胞活性下降^[16]。除营养状况外,其他导致肿瘤患者免疫失衡的因素是不可变的,因此,在肿瘤患者手术前需要积极改善患者营养状况,以减少术后感染等风险。

3 营养支持治疗对恶性肿瘤患者免疫系统的影响

3.1 肠内及肠外营养支持治疗对免疫系统的影响

肿瘤患者免疫功能通常通过 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞的活性来评估^[17]。肿瘤本身

会引起由白细胞介素-6(IL-6)介导的炎症反应增加,而 IL-6 在营养不良和分解代谢产物的发展中起着重要作用^[18]。IL-6 可作为营养评价指标之一^[19]。营养支持治疗可以使胃肠道恶性肿瘤患者炎症标志物(C 反应蛋白和 IL-6)水平降低,通过提高血清清蛋白水平和免疫标志物 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 比值来有效改善免疫反应^[20]。CHEN 等^[21]对无法接受手术治疗的晚期食管癌患者进行营养支持治疗,结果显示,患者免疫球蛋白 G(IgG)、IL-2、NK 细胞、CD3⁺、CD4⁺ 细胞及 CD4⁺/CD8⁺ 水平均显著升高,而 IL-6 水平降低。营养支持治疗可以通过减轻炎症反应来改善肿瘤患者的营养状况。

肠内和肠外营养支持治疗均会对肿瘤患者的免疫功能产生一定影响。对老年恶性肿瘤化疗患者给予肠内营养支持治疗,患者的 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞、IgM、IgG、IgA 水平均明显升高,化疗过程中的不良反应及相关风险事件发生率显著降低^[22]。一项研究结果显示,胃癌术后患者给予肠外营养支持治疗后,其 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺ 明显升高,术后给予肠外营养可以显著改善胃癌患者免疫功能^[23]。毛宏铭等^[24]对胃癌术后患者进行肠内和肠外营养治疗,结果显示,肠内营养组的 IgA、IgM、IgG、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 水平显著高于术前及肠外营养组,而 IL-6、C 反应蛋白水平低于肠外营养组。吕家华等^[25]对食管癌放化疗患者进行肠内营养治疗,结果提示肠内营养有利于保持患者放疗过程中和放疗后的体重,改善患者营养状况,肠内营养治疗的患者淋巴细胞计数高于肠外营养治疗的患者。陈宁等^[12]研究发现,食管癌患者接受营养支持治疗后,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞水平均升高,而 CD8⁺ T 淋巴细胞水平降低;肠内营养治疗后,CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞水平均高于肠外营养组,而 CD8⁺ T 淋巴细胞水平低于肠外营养组。根据上述的临床研究,可以得出结论,肠内及肠外营养支持治疗对于恶性肿瘤患者的免疫功能均有积极的影响,而肠内营养治疗对于免疫系统的改善要优于肠外营养治疗。

3.2 免疫营养治疗对免疫系统的影响

免疫营养是指通过使用某些特殊的免疫营养物质,来预防和纠正肿瘤患者的营养不良,并且发挥调节机体免疫机制的一类营养治疗手段^[16]。近年来,包括精氨酸、 ω -3 多不饱和脂肪酸、谷氨酰胺和核苷酸在内的肠内免疫营养越来越受到营养学家和外科医生的重视,其是一种既能提供所需能量又能调节免疫功能的营养配方^[26]。免疫营养治疗可以通过增强抗病原体的反应能力、降低促炎细胞因子的浓度、维持 CD4/CD8 淋巴细胞的

平衡来改善肿瘤患者的免疫功能^[27]。不同免疫营养素的功

能见表 1。

表 1 免疫营养素的种类及功能

免疫营养素种类	营养素功能
精氨酸	条件必需氨基酸,参与体内淋巴细胞的代谢过程,在免疫调节、免疫防御、保护肠道黏膜功能、肿瘤的特异性免疫方面发挥着重要作用 ^[16] 。
谷氨酰胺	维持机体肠黏膜正常结构和功能,减少肠道菌群易位,增强细胞和体液免疫、减轻机体全身炎症反应 ^[28] 。
ω-3 多不饱和脂肪酸	属亚麻酸类必需脂肪酸,可减少 IL-1 和肿瘤坏死因子等细胞因子,对炎症反应进行抑制,促进机体抗应激及抗感染能力的强化,增强机体免疫功能 ^[12] 。
核苷酸	促进蛋白质、核酸、磷脂的生物合成,刺激淋巴细胞增生,促进淋巴细胞成熟,改善细胞免疫及体液免疫,加速肠道细胞损伤后的修复,对肠道屏障功能起维护作用 ^[29] 。

尚婷婷等^[30]研究发现,对根治性膀胱切除术患者术前给予免疫营养治疗可以增加患者 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平,减轻炎性反应。与标准肠内营养支持治疗比较,富含精氨酸的肠内免疫营养支持治疗能更有效改善胃癌根治术后患者的营养和免疫功能,改善胃癌患者预后^[31]。一项 meta 分析结果提示,添加了 ω-3 多不饱和脂肪酸营养治疗的消化道恶性肿瘤患者的 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值显著高于常规营养治疗患者^[32]。胃癌患者术后使用 ω-3 多不饱和脂肪酸可以提高 NK 细胞活性,增强免疫功能^[33]。核苷酸的缺乏已被证明会对免疫反应产生不利影响,如黏膜完整性和功能受损、T 淋巴细胞功能受损、NK 细胞活性减弱、淋巴细胞增殖受到抑制、IL-2 的产生减少,以及对病原体的抵抗力下降,而这些负面影响可通过补充核苷酸而避免^[34]。围手术期补充谷氨酰胺对胃癌术后患者血清清蛋白的恢复具有积极影响,补充谷氨酰胺可以改善患者术后的营养抑制和应激相关的炎性反应^[35]。胃癌术后进行早期免疫营养支持治疗的患者 CD4⁺ 和 CD3⁺ T 淋巴细胞比例、CD4/CD8、IgG、IgM 和 IgA 水平高于常规营养支持治疗患者,但白细胞和 C 反应蛋白水平较低,该结果提示免疫营养支持治疗可以改善患者免疫功能及减轻炎性反应^[26]。免疫营养支持治疗强调联合应用,推荐精氨酸、谷氨酰胺、ω-3 多不饱和脂肪酸、核苷酸 4 种联合,或者任何一种免疫营养素单独使用、2 种甚至 3 种免疫营养素的联合使用,结果有待进一步验证^[36]。

4 营养支持治疗的时机

一项关于复发性头颈部鳞状细胞癌患者的研究显示,术前给予免疫营养支持治疗可以改善患者免疫功能,降低术后并发症发生率,改善患者预后^[37]。给予早期肠内免疫营养支持治疗的胃肠道肿瘤患者,住院时间缩短,体重指数升高,外周血 CD4⁺、NK 细胞、CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著升高,无并发症生存期延

长^[38]。另一项研究发现,对于胃肠道肿瘤患者,术前给予免疫营养支持治疗至少 5 d(口服或肠内营养),可显著减少术后感染并发症,并缩短住院时间^[39]。许剑民等^[40]对胃肠道肿瘤患者术前给予富含精氨酸、RNA 和 ω-3 多不饱和脂肪酸的肠内免疫营养支持治疗,患者术后的补体、IgG、CD4/CD8 比值明显高于术前未给予免疫营养治疗的患者,而术后并发症和感染的发生率明显降低。术前或围手术期给予免疫营养支持可以使感染性并发症的风险降低 42%,手术部位感染的风险降低 35%,然而病死率不受免疫营养支持治疗的影响^[41]。有研究报道,手术患者术前给予免疫营养支持治疗可以显著降低感染发生率,术后给予免疫营养支持治疗也同样可降低感染发生率^[42]。程蓉等^[43]对肝癌切除术后患者给予营养支持治疗,结果提示肠内营养支持治疗可改善肝癌术后患者的营养状况,降低转氨酶、TNF-α、IL-6 水平及术后并发症、不良反应发生率,提高 3 年无瘤生存率。术后选择适当的营养支持还可以改善术后氮平衡和免疫反应,减少术后并发症,缩短住院时间。术后早期给予肠内营养支持治疗的患者血清清蛋白和前清蛋白恢复较快,更能有效提高 CD3⁺、CD4⁺ 和 NK 细胞水平^[17]。

虽然手术前后肠内营养支持治疗均可改善恶性肿瘤患者的营养状况及免疫功能,但营养支持治疗的时机目前仍存在争议,究竟是应该术前开始,还是术后开始,目前未达成共识。有学者研究在胃癌患者术前和术后给予肠内营养支持治疗对于患者免疫功能及炎症反应的差异,结果发现术前 1 周给予肠内营养支持治疗的患者,其术后前清蛋白、IgG 水平高于术后给予肠内营养支持治疗的患者,而炎症指标 IL-6 水平低于术后给予肠内营养支持治疗的患者,提示术前肠内营养支持治疗有利于促进胃癌患者胃肠营养物质的吸收,并可改善患者营养状况和免疫功能,减轻术后创伤引起的炎症反应,加快患者康复,提高临床治疗效果^[44]。一项关于胰腺癌患者的 meta 分析结果

提示:免疫营养支持治疗可显著降低术后感染发生率,尤其是伤口感染的发生率,并缩短住院时间,术前使用免疫营养支持治疗效果更显著,建议胰腺癌患者在接受手术时应充分给予免疫营养支持治疗,尤其是在术前^[45]。另一项 meta 分析提示:术后肠内免疫营养支持治疗时间超过 7 d,患者的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG、IgM、淋巴细胞数、前清蛋白水平均升高,但在术后 7 d 内效果不明显^[46]。因此,对于胃肠道肿瘤患者,提倡在术前早期开始使用免疫营养支持治疗,如免疫营养支持治疗在术后开始,则建议治疗时间延长在 7 d 以上。

5 小 结

恶性肿瘤患者常面临着营养不良的风险,营养不良导致患者生活质量下降、感染发生率升高、住院时间延长、住院费用及死亡风险增加。在我国恶性肿瘤患者的治疗中,营养支持治疗没有得到很好的重视,营养支持治疗率低、治疗不规范是我国现状。营养支持治疗的最初目标是纠正或预防营养不良,改善免疫系统功能以降低感染发生率,并提高恶性肿瘤患者的生活质量;其最终目标是提高患者对于治疗的反应和耐受性,提高生存率,减少营养不良并发症的发生。营养支持治疗可改善肿瘤患者的免疫功能,降低感染发生率,缩短住院时间是毋庸置疑的。尽管目前大量的研究已经证实了肠内免疫营养支持治疗的优势,但是肠外营养支持治疗仍在外科患者中被广泛应用。根据目前的研究结果,推荐对肿瘤患者使用肠内免疫营养支持治疗,对于无法使用肠内营养支持治疗的患者,可考虑肠外营养支持治疗。对于营养支持治疗的开始时机目前仍存在争议,尽管术后营养支持治疗也可以改善患者的免疫功能,但术前使用营养支持治疗对于患者的获益要优于术后,因此仍建议对于恶性肿瘤患者术前早期就开始营养支持治疗。如果患者术后开始营养支持治疗,建议营养支持治疗时间超过 7 d。营养支持治疗是肿瘤治疗的重要方面,应贯穿肿瘤治疗的全过程。营养支持治疗无法逆转已经存在的恶病质,因此,在肿瘤治疗的早期就应当重视营养支持治疗,预防肿瘤患者营养状况的进一步恶化,延长肿瘤患者的生存期。

参考文献

[1] KOCARNIK J M, COMPTON K, DEAN F E, et al. Cancer incidence, mortality, years of Life lost, years lived with disability, and Disability-Adjusted Life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019; a systematic analysis for the global burden of disease study 2019[J]. JAMA Oncol, 2022, 8(3): 420-444.

[2] MUSCARITOLI M, ARENDS J, BACHMANN P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer[J]. Clin Nutr, 2021, 40(5): 2898-2913.

[3] PEDRAZZOLI P, CACCIALANZA R, COTOGNI P, et al. The advantages of clinical nutrition use in oncologic patients in Italy: real world insights[J]. Healthcare (Basel), 2020, 8(2): 125.

[4] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 11-48.

[5] SCHUETZ P, FEHR R, BAECHELI V, et al. Individualised nutritional support in medical inpatients at nutritional risk: a randomised clinical trial[J]. Lancet, 2019, 393(10188): 2312-2321.

[6] SZEWCZUK M, GASIOROWSKA E, MATYSIAK K, et al. The role of artificial nutrition in gynecological cancer therapy[J]. Ginekol Pol, 2019, 90(3): 167-172.

[7] 周雪, 邓颖. 肿瘤患者营养风险和营养支持现状及营养相关生化指标分析[J]. 现代预防医学, 2019, 46(5): 820-822.

[8] GYAN E, RAYNARD B, DURAND J P, et al. Malnutrition in patients with cancer: comparison of perceptions by patients, relatives, and physicians-results of the nutri cancer 2012 study[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2018, 42(1): 255-260.

[9] 石汉平. 营养治疗是肿瘤的一线治疗[J]. 临床药物治疗杂志, 2019, 17(4): 20-25.

[10] 于恺英, 王晓琳, 石汉平. 肿瘤营养治疗的发展与进步[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(3): 499-502.

[11] 孙海峰, 章黎, 万松林, 等. 肿瘤住院病人营养治疗现状多中心调查报告[J]. 中国实用外科杂志, 2018, 38(6): 654-658.

[12] 陈宁, 何中元, 赵良柱. 肠内营养支持治疗在食管癌术后吻合口瘘患者中的应用效果[J]. 中华胃肠外科杂志, 2016, 19(9): 1062-1064.

[13] AUGUST D A, HUHMAN M B. A. S. P. E. N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation[J]. J Parenter Enteral Nutr, 2009, 33(5): 472-500.

[14] XIE H H, LU Q C, WANG H T, et al. Effects of probiotics combined with enteral nutrition

- on immune function and inflammatory response in postoperative patients with gastric cancer [J]. J BUON, 2018, 23(3): 678-683.
- [15] DABROWSKA A M, SŁOTWIŃSKI R. The immune response to surgery and infection[J]. Cent Eur J Immunol, 2014, 39(4): 532-537.
- [16] 陆怡, 濮丽英, 周利群, 等. 免疫营养在恶性肿瘤治疗中的研究现状及进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(22): 3722-3726.
- [17] NIKNIAZ Z, SOMI M H, NAGASHI S, et al. Impact of early enteral nutrition on nutritional and immunological outcomes of gastric cancer patients undergoing gastrostomy: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutr Cancer, 2017, 69(5): 693-701.
- [18] LAIRD B J, MCMILLAN D C, FAYERS P, et al. The systemic inflammatory response and its relationship to pain and other symptoms in advanced cancer [J]. Oncologist, 2013, 18(9): 1050-1055.
- [19] 陈晓秋, 李柱, 胡阳春, 等. 消化道恶性肿瘤患者营养风险、营养状况与炎症因子的相关性及其对临床结局的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(10): 1505-1508.
- [20] YU J, LIU L, ZHANG Y, et al. Effects of omega-3 fatty acids on patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 271.
- [21] CHEN F, FANG J, WANG H, et al. Effects of nutritional support on short-term clinical outcomes and immune response in unresectable locally advanced oesophageal squamous cell carcinoma[J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2018, 27(2): e12818.
- [22] 雷伶俐, 梁红光, 陈冬梅, 等. 老年恶性肿瘤化疗患者行肠内营养支持的临床意义分析[J]. 中国实用医药, 2022, 17(6): 208-210.
- [23] JIN Y C, YONG C M, REN K Y, et al. Effects of Post-Surgical parenteral nutrition on patients with gastric cancer[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(4): 1320-1328.
- [24] 毛宏铭, 王光远, 毛洪绪. 肠内营养支持对胃癌患者术后营养状况和免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(15): 4362-4363.
- [25] 吕家华, 李涛, 朱广迎, 等. 肠内营养对食管癌同步放化疗患者营养状况、不良反应和近期疗效影响——前瞻性、多中心、随机对照临床研究 (NCT02399306) [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 44-48.
- [26] LI K, XU Y J, HU Y J, et al. Effect of enteral immunonutrition on immune, inflammatory markers and nutritional status in gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a randomized double-Blinded controlled trial [J]. J Invest Surg, 2020, 33(10): 950-959.
- [27] KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA K, DACA A, FOLWARSKI M, et al. Immunonutritional support as an important part of multidisciplinary anti-cancer therapy[J]. Cent Eur J Immunol, 2020, 45(4): 454-460.
- [28] 刘莉, 王庆兰, 郑永法. 免疫营养在消化道肿瘤治疗中的研究现状与进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(4): 59-62.
- [29] 傅昌芳, 朱翠红, 沈爱宗, 等. 免疫营养素抗恶性肿瘤作用及其临床应用[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(6): 735-738.
- [30] 尚婷婷, 李海燕. 术前免疫营养对根治性膀胱切除术患者术后并发症和免疫功能的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2022, 32(7): 626-628.
- [31] 何承志, 戚文静. 富含精氨酸肠内营养支持治疗在胃癌根治术后的应用价值[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(5): 381-385.
- [32] 郭玉文, 曹婧然, 何立杰, 等. 添加 ω -3 多不饱和脂肪酸的营养支持对消化系统恶性肿瘤患者免疫与营养状况作用的 Meta 分析[J]. 中华临床营养杂志, 2015, 23(2): 95-102.
- [33] XU L N, XU Y Y, LI G P, et al. Effect of post-operative ω -3 fatty acid immunonutritional therapy on NK cell gene methylation in elderly patients with gastric cancer[J]. Curr Med Sci, 2022, 42(2): 373-378.
- [34] HESS J R, GREENBERG N A. The role of nucleotides in the immune and gastrointestinal systems: potential clinical applications[J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(2): 281-294.
- [35] WU J M, HO T W, LAI I R, et al. Parenteral glutamine supplementation improves serum albumin values in surgical cancer patients[J]. Clin Nutr, 2021, 40(2): 645-650.
- [36] 石汉平, 李苏宜, 王昆华, 等. 胃癌患者营养治疗指南[J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2015, 2(2): 37-40.
- [37] MUELLER S A, MAYER C, BOJAXHIU B, et

al. Effect of preoperative immunonutrition on complications after salvage surgery in head and neck cancer [J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019, 48(1): 25.

[38] LUO Z Z, WANG J X, ZHANG Z, et al. Efficacy of early enteral immunonutrition on immune function and clinical outcome for postoperative patients with gastrointestinal cancer[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2018, 42(4): 758-765.

[39] ADIAMAH A, SKOREPA P, WEIMANN A, et al. The impact of preoperative immune modulating nutrition on outcomes in patients undergoing surgery for gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Surg, 2019, 270(2): 247-256.

[40] 许剑民, 何连齐, 吴新华, 等. 胃肠道肿瘤患者术前肠内免疫营养支持[J]. 中华消化杂志, 2005, 25(1): 19-22.

[41] BUZQUURZ F, BOJESEN R D, GRUBE C, et al. Impact of oral preoperative and perioperative immunonutrition on postoperative infection and mortality in patients undergoing cancer surgery: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis [J]. BJS Open, 2020, 4(5): 764-775.

[42] WILHELM S M, KALE-PRADHAN P B. Combination of arginine and omega-3 fatty acids enteral nutrition in critically ill and surgical patients: a meta-analysis[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2010, 3(4): 459-469.

[43] 程蓉, 谢颖, 樊博, 等. 肠内营养支持对患者肝癌切除术后应激指标及预后的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(5): 613-616.

[44] WANG F, HOU M X, WU X L, et al. Impact of enteral nutrition on postoperative immune function and nutritional status[J]. Genet Mol Res, 2015, 14(2): 6065-6072.

[45] YANG F A, CHEN Y C, TIONG C. Immunonutrition in patients with pancreatic cancer undergoing surgical intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutrients, 2020, 12(9): 2798.

[46] CHENG Y, ZHANG J F, ZHANG L W, et al. Enteral immunonutrition versus enteral nutrition for gastric cancer patients undergoing a total gastrectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Gastroenterol, 2018, 18(1): 11.

(收稿日期: 2022-09-13 修回日期: 2023-02-28)

(上接第 1750 页)

[31] RIDDELL M C, LI Z, BECK R W, et al. More time in glucose range during exercise Days than sedentary Days in adults living with type 1 diabetes[J]. Diabetes Technol Ther, 2021, 23(5): 376-383.

[32] PEMBERTON J S, KERSHAW M, DIAS R, et al. DYNAMIC: dynamic glucose management strategies delivered through a structured education program improves time in range in a socioeconomically deprived cohort of children and young People with type 1 diabetes with a history of hypoglycemia[J]. Pediatr Diabetes, 2021, 22(2): 249-260.

[33] MURPHY H R. Continuous glucose monitoring targets in type 1 diabetes pregnancy: every 5% time in range matters [J]. Diabetologia, 2019, 62(7): 1123-1128.

[34] BRETON M D, KANAPKA L G, BECK R W, et al. A randomized trial of Closed-Loop control in children with type 1 diabetes[J]. N Engl J Med, 2020, 383(9): 836-845.

[35] 唐元梁, 李桂香, 谭仲威, 等. 连续血糖监测技术的进展综述[J]. 中国医疗设备, 2022, 37(6): 149-152.

[36] KOVATCHEV B P. Metrics for glycaemic control - from HbA(1c) to continuous glucose monitoring[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(7): 425-436.

[37] PEASE A, LO C, EARNEST A, et al. Time in range for multiple technologies in type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis[J]. Diabetes Care, 2020, 43(8): 1967-1975.

[38] ECKSTEIN M L, WEILGUNI B, TAUSCH MANN M, et al. Time in range for closed-loop systems versus standard of care during physical exercise in people with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2021, 10(11): 2445.

(收稿日期: 2022-08-31 修回日期: 2023-02-21)