

肿瘤免疫营养现状及进展

邓文英¹, 李 宁¹, 夏欣欣¹, 罗素霞¹, 李苏宜²

(1. 郑州大学附属肿瘤医院, 河南 郑州 450008; 2. 安徽省肿瘤医院, 安徽 合肥 230031)

摘要:免疫营养素在营养支持、免疫调节和维护肠黏膜屏障功能等方面有着重要的作用。近年来,随着临床营养及医学新技术的发展,免疫营养在肿瘤综合治疗中发挥的作用越来越受到人们重视。本文通过对精氨酸(Arg)、谷氨酰胺(Gln)以及 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 PUFA)与恶性肿瘤的关系进行综述,为临床更好地改善肿瘤患者营养状况及疗效提供参考。

关键词:免疫营养;肿瘤;精氨酸;谷氨酰胺; ω -3多不饱和脂肪酸

中图分类号:R73 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2014)08-0619-06

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2014.08.B002

Status and Progress of Immunonutrition in Tumour

DENG Wen-ying, LI Ning, XIA Xin-xin, et al.

(The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China)

Abstract: The immune nutrients play an important role in nutritional support, immune regulation and maintenance of intestinal barrier function. In recent years, with the development of clinical nutrition and new medical technique, the effect of immunonutrition in the comprehensive cancer treatment has attracted more and more attention. By summarizing the relationship between tumors and arginine(Arg), glutamine(Gln) as well as the ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA), this paper provides references for clinical doctor to improve the nutritional condition and the efficacy of tumor patients.

Subject words: immunonutrition; neoplasms; arginine; glutamine; ω -3 polyunsaturated fatty acids

营养支持不仅仅为人体提供热量、蛋白质等营养物质,还直接参与机体代谢,是人体免疫功能的物质基础,影响疾病预后与转归。有研究表明,在普通肠道营养(EN)制剂中添加精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3多不饱和脂肪酸等特殊营养底物,有助于提高机体的免疫功能,降低术后炎症反应,减少感染等并发症的发生,即所谓的免疫营养(immunonutrition)^[1,2]。免疫营养不仅能防止营养缺乏,且能通过某种方式刺激免疫细胞,增强机体免疫应答,通过调控细胞因子的产生和释放减轻过度的炎症反应^[3]。

恶性肿瘤患者存在营养不良,并伴有免疫抑制^[4],原因在于肿瘤状态下的机体丧失了应激状态下的正常机制,临床表现为营养不良、体重下降等症状。此

外,恶性肿瘤可以直接侵犯免疫器官引起免疫抑制,诱导机体内抑制性细胞产生增多。免疫营养治疗可防治营养缺乏,通过某种方式刺激免疫细胞,增强机体免疫应答,通过调控细胞因子的产生和释放减轻过度的炎症反应。因此,免疫营养代表了肿瘤营养治疗的发展方向。目前研究较多的免疫调控营养物质包括精氨酸(arginine, Arg)、谷氨酰胺(glutamine, Gln)、 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3 PUFA)、鱼油以及涉及与免疫机制有关的益生菌(probiotics)等。

1 精氨酸与肿瘤的关系

Arg是一种特殊营养物质,具有多种生理和药理作用的条件必需氨基酸,是尿素循环的中间产物以及蛋白质、多胺、肌酸及一氧化氮(NO)生物合成的前体物质。Arg通过多种途径参与机体代谢:通过精氨酸酶途径,参与尿素和多胺等物质代谢,在

通讯作者:罗素霞,主任医师,博士;郑州大学附属肿瘤医院消化内科,河南省郑州市金水区东明路127号(450008);
E-mail:luosux@sohu.com
李苏宜,教授,主任医师,博士;安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科,安徽省合肥市环湖东路107号(230031);
E-mail:lisuyi@csco.org.cn

收稿日期:2014-05-21

DNA 复制、细胞周期调控等方面发挥重要作用;通过一氧化氮合成酶(NOS)催化生成 NO,参与组织血管扩张,维持血流通畅,改善微循环等。

1.1 对机体代谢的影响

荷瘤状态下机体 Arg 需求量明显增加,致使机体 Arg 缺乏,给机体组织功能带来不良影响,包含 Arg 的营养物质可以提高机体“正氮平衡”,刺激 Arg 在肝内运输。动物实验提示,治疗后肿瘤体积和重量显著减少,肿瘤蛋白质合成率、分段生长率均显著减少,而肿瘤蛋白质分段降解率则无明显改变,精氨酸也影响宿主蛋白质代谢,肝脏蛋白质合成率以及整体蛋白质分段合成率也明显减少,但肌肉蛋白质合成则无明显改变,结果表明,补充 Arg 可减少肿瘤蛋白质的合成和抑制肿瘤的生长,同时也使宿主蛋白质代谢发生改变。Arg 对机体其他方面的代谢亦具有一定影响。对荷瘤鼠予以富 Arg 的全胃肠内营养,结果显示肝、肾内酮体浓度降低,血液乳酸、丙酮酸盐水平下降,同时血糖及肝、肾肿瘤组织中葡萄糖浓度均降低,考虑可能与 Arg 促进胰岛素分泌有关。

1.2 提高荷瘤宿主免疫功能

Arg 的免疫调节作用已受到人们的肯定^[5]。Arg 是一种特殊营养物质,是 NOS 的底物,用以生成 NO,所产生的 NO 作为自由基气体小分子具有两种不同的生物学效能,一方面其通过激活可溶性鸟苷酸环化酶合成 cGMP 发挥其生理调节作用^[6,7];另一方面,具有细胞毒作用。Arg 可以使胸腺增大,淋巴细胞增多,增加 NK 细胞的数量,增强巨噬细胞的吞噬能力和 NK 细胞的活性,增加脾脏单核细胞 IL-2 的分泌及 IL-2 受体的活性,提高 T 淋巴细胞间接反应为中介的免疫防御与免疫调节作用^[8]。

1.3 抑制肿瘤作用

Arg 抑制肿瘤生长的机制包括:①抑制肿瘤细胞的多胺合成;②提高荷瘤宿主的免疫功能;③通过 NO 途径抑制肿瘤生长。Arg 的作用可能主要是通过增强宿主的抗肿瘤免疫力实现的。但 Arg 也是细胞生长、增殖所必需的多胺合成的前体,故补充 Arg 完全有可能通过增加多胺产生而促进肿瘤的生长。

1.3.1 通过 NO 诱导肿瘤细胞凋亡

许多研究认为,NO 可通过调节信号转导,抑制肿瘤的生长繁殖,Arg 在体内可经 NOS 催化生成 NO^[9]。研究发现 NO 触发肿瘤细胞凋亡的机制有多

种:①通过诱导应激蛋白生成使线粒体破裂,细胞色素 C 释放,激活 caspase-3、9^[10],通过内源性途径诱导细胞凋亡。②提高 p21 蛋白及 G₂/M 细胞周期“关卡”蛋白表达水平。p21 作为细胞周期内通用性抑制物,可抑制细胞周期依赖性蛋白激酶(CDK)的激活而阻滞 G₁/S 期的过渡。③通过 p38MAP 激酶通路下调肿瘤存活素的表达。其中,肿瘤存活素是一种在大多数肿瘤细胞中都有表达、具有抗凋亡和促有丝分裂功能的一种物质。

1.3.2 抑制肿瘤细胞多胺合成

多胺(polyamine)是一类含有两个或更多氨基的化合物,其合成的原料为鸟氨酸,关键酶是鸟氨酸脱羧酶。其中,具有重要生理功能的多胺是腐胺、尸胺、亚精胺、精胺等,它们可作为真核生物与原核生物细胞的生长因子。有研究表明,多胺具有促 DNA 合成的作用,加入外源性多胺,可逆转 DNA 合成抑制,多胺在体内均可促进肿瘤细胞的蛋白质合成,可能与多胺结合到 tRNA 核蛋白体上稳定其结构与功能有关^[11]。肿瘤细胞多胺代谢活跃,多胺是其迅速分裂、增殖所必需的。目前已有研究证实,过量的精氨酸可以通过抑制鸟氨酸脱羧酶活性来抑制多胺的生物合成^[12]。

2 谷氨酰胺与肿瘤的关系

Gln 是一种半必需氨基酸,作为氮循环最主要的无毒载体,占人体游离氨基酸总量的 60%。是嘧啶、嘌呤、核酸及蛋白质等合成的前体,具有维持氮平衡的作用,是各种组织的重要氮源和能量来源,尤其是生长迅速的细胞,如肠黏膜上皮细胞、淋巴细胞和巨噬细胞等。此外,Gln 还与肠黏膜屏障功能直接相关。

Gln 的水溶液极易水解,故静脉氨基酸制剂中均不含有 Gln。丙氨酸—谷氨酰胺或甘氨酸—谷氨酰胺的双肽制剂,输入静脉后即分解为丙氨酸/甘氨酸和 Gln,以达到输注 Gln 的目的。

临床工作中,肿瘤患者应用 Gln 可起到防止肠源性感染、维持肠黏膜屏障的结构与功能、减少胰岛素抵抗的同时改善糖代谢、调节酸碱平衡和机体抗氧化应激等功效。

2.1 Gln 与肿瘤生长

补充外源性 Gln 可以抑制肿瘤生长目前仍是理论推测。Gln 是很多细胞生长所必需的,特别是对于快速生长的肿瘤细胞,因此有人把肿瘤描述成“氮陷阱”^[13]。由于 Gln 可通过线粒体膜载体从胞浆转运到线粒体中代谢,肿瘤细胞对 Gln 的转运速度明显高于正常细胞,推测 Gln 是肿瘤细胞的关键能源^[14]。然而,Gln 是合成谷胱甘肽(glutathione,GSH)的前体之一。GSH 作为哺乳动物细胞内主要的抗氧化剂保护机体细胞免受氧化损伤,肿瘤细胞内 GSH 水平较周围组织高,从而使其具有极高的增殖率并且对抗化疗药物^[15]。补充大量外源性 Gln,可升高机体正常组织 GSH 水平,降低肿瘤细胞 GSH 水平,上调促凋亡基因 *Bax* 和凋亡蛋白酶 *caspase-3* 表达,下调凋亡抑制基因 *Bcl-2*,促肿瘤细胞凋亡,抑制其增殖。有研究显示,补充大量外源性 Gln 引起肿瘤细胞凋亡的原因是由于机体增多的 GSH 能够清除氧自由基,抑制脂质过氧化反应,这种抗氧化活性的提高抑制了肿瘤细胞的生长信号传导,阻抑自由基对癌细胞增殖的介导^[16,17]。同时,过量的 Gln 转变为兴奋性氨基酸——谷氨酸,作用于天门冬氨酸(NMDA)受体,可诱导 Ca^{2+} 进入细胞内, Ca^{2+} 达到一定浓度时,激活 NO 合成酶(NOS)促进 NO 的合成,NO 在抑制肿瘤细胞生长的同时,也可直接损伤肿瘤细胞,导致细胞凋亡。此外,也有研究认为补充 Gln 能够抑制肿瘤细胞存活的重要通路即 PI3K/Akt 凋亡信号通路^[18]。

2.2 改善机体代谢和免疫系统

在应激状态下,比如创伤、大手术后,机体需要大量 Gln,此时如果 Gln 缺乏,可导致肠黏膜通透性增加,继发细菌移位、全身感染等严重并发症,此时肌肉等组织加速释放 Gln 入血,激活相关基因,发挥其细胞保护和免疫调节作用^[19]。另有研究发现它能增加肠黏膜 sIgA 的含量,提高肠道的免疫防御功能^[20-22]。

对于肿瘤患者而言,Gln 改善机体免疫功能作用尤为突出。由于肿瘤组织具很高的谷氨酰胺酶活性,因此消耗大量 Gln,造成血浆、肌肉组织的 Gln 水平降低。如果放化疗期间补充 Gln,可降低机体蛋白质分解代谢,提高淋巴细胞促有丝分裂功能,降低放化疗期间肠壁的通透性,改善肠道免疫屏障功能。同时 Gln 可调节淋巴细胞及其他免疫细胞活性,提

高机体免疫功能。研究发现补充 Gln 能够明显提高 IL-2 的生成,使淋巴细胞分裂增殖及存活能力增强,从而上调活化 T 细胞 CD45RO 和 *Bcl-2* 的表达,明显增加活化 T 细胞 GSH,降低活性氧水平,通过一系列机制抑制活化 T 细胞凋亡^[23,24]。此外,Gln 还可通过调节生长因子和细胞因子产生加强吞噬细胞和中性粒细胞的杀菌功能,而且 Gln 还可以促进巨噬细胞产生胞内病原体中主要的细胞溶解效应分子 NO,与此同时并不影响感染与病死率^[25,26]。

3 ω -3 脂肪酸与肿瘤的关系

ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3 PUFA) 属亚麻酸类必需脂肪酸,主要包括 α -亚麻酸(alpha-linoleic acid, ALA)、二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA) 和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA),其中 ALA 减饱和及碳链延长后可转化成 EPA 和 DHA。

3.1 改善恶液质状况

肿瘤患者常发现与疾病及治疗相关的营养不良,其发生原因有厌食、胃肠道功能障碍、肿瘤消耗及放、化疗不良反应等,这些都促进恶液质的发生发展。目前普遍认为是肿瘤患者热量和营养素摄入不足及代谢异常,肿瘤相关细胞因子的异常分泌等多因素共同促成。肿瘤相关细胞因子由肿瘤或/和荷瘤机体产生,主要包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脂肪动员因子(LMFs)、干扰素 γ 、白介素 6(IL-6)、白介素 1(IL-1)等。临床研究^[27]证实, ω -3 脂肪酸可明显纠正营养不良、逆转恶液质病程以及延长肿瘤患者生存期。 ω -3 脂肪酸也可通过改变信号传导过程,控制炎症反应过程中相关基因的表达,调节黏附分子表达等来调节免疫功能^[18]。

ω -3 脂肪酸直接通过细胞因子影响机体代谢,主要的代谢途径为 NF- κ B 途径。核因子 NF- κ B 激活表达后可诱导许多炎症反应相关细胞因子的产生,如 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等,这些细胞因子在许多肿瘤的发生、发展及由肿瘤引发的机体消耗中具有重要作用。 ω -3 脂肪酸在体内经环氧化酶(COX) 和脂氧化酶(LOX) 作用生成许多信号物质,抑制细胞膜 G 蛋白的表达以及蛋白激酶(PKC)的激活,阻断 NF- κ B/I κ B 复合物中 I κ B 基团磷酸化,NF- κ B 活化减少,核内转录因子 NF- κ B 表达下降,从而降低体

内 TNF- α 、IL-1、IL-6 等细胞因子水平,进而减少肿瘤患者机体消耗。此外, ω -3 脂肪酸中的 EPA 可通过下调蛋白动员因子(protein mobilizing factor, PMF)表达,抑制脂肪细胞 cAMP 升高,阻止脂肪动员因子(lipid mobilizing factor, LMF)的作用。

3.2 肿瘤细胞毒作用

多项临床研究提示 ω -3 脂肪酸具有潜在的肿瘤细胞毒作用。Yi 等^[28]研究证实, ω -3 脂肪酸能抑制前列腺癌 PC-3 的转移能力,并提示了 Rho GTP 酶的重要作用。Bocca 等^[29]研究证实,PPAR 在 AA 对乳腺癌细胞系 MCF-7 和 MDA-MB-231 具有重要的抑制增殖作用。此外,这些临床研究同时也提示了 ω -3 脂肪酸可预防肿瘤复发,并推测可能与抑制微小肿瘤病灶增殖、增加凋亡有关。

3.3 逆转多药耐药

ω -3 脂肪酸显示出良好的逆转肿瘤化疗多药耐药的作用,机制与增加氧化损伤、阻断细胞周期、抑制 NF- κ B 途径、减少耐药基因活化及表达等有关。EPA 还可作为 PPAR γ 配基激活该途径。此外,PPAR γ 还可调节下游与化疗耐药相关的多种机制,达到化疗增敏作用。目前,Girman 等^[30]使用多种细胞系进行实验,在非小细胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、结肠癌细胞系,以及在卵巢癌的小鼠移植模型中,都证实铂类药物化疗联合使用 PPAR I 激动剂可提高化疗疗效,达到化疗增敏的作用。Moffit 等^[31]研究也证实,多药耐药相关蛋白(MRP)可被 PPAR 信号通路所调节。而 PUFA 能否通过 PPAR3 途径达到化疗增敏作用尚未明确。

表阿霉素耐药细胞株荷瘤大鼠模型研究发现, ω -3 脂肪酸喂养组肿瘤体积增加 34%, ω -3 脂肪酸喂养联合促氧化剂组肿瘤体积减少了 50%,而 ω -3 脂肪酸喂养联合抗氧化剂组肿瘤体积则增加 188%,表明 ω -3 脂肪酸可改善肿瘤组织对表阿霉素敏感性,机制与增加氧化损伤有关。

顺铂、阿霉素、伊立替康分别加入成纤维神经瘤细胞株(包括化疗敏感细胞株及化疗耐药细胞株)培养基研究结果显示,DHA 可显著增加顺铂、阿霉素及伊立替康对成纤维神经瘤细胞株的疗效,不仅仅对化疗敏感的细胞株,对化疗耐药的细胞株也可起到增效作用,而如果培养基中加入抗氧化剂维生素 E,则大大降低原实验组显示出的增效效果,认为

DHA 通过影响线粒体膜去极化、增加氧化损伤,改变了成纤维神经瘤细胞对内源性氧化损伤的易感性及对细胞毒药物的反应性。此外,实验对 DHA 处理过的细胞进行周期分析,发现大部分细胞被阻断在 G₁ 期,认为阻断细胞周期亦可能为其增效的机制之一。

4 种吉西他滨敏感性不同胰腺癌细胞株研究结果显示, ω -3 FA 对所有实验细胞都显示了时间、浓度依赖的增殖抑制作用,且 ω -3 FA 联合 GEM 组细胞抑制率明显优于 GEM 组,即 ω -3 FA 不论对吉西他滨敏感、还是吉西他滨耐药的胰腺癌细胞株都显示了良好的增殖抑制作用, ω -3 FA 与 GEM 联合应用可获得更佳的细胞抑制率。推测 ω -3 FA 通过抑制 NF- κ B 途径活化逆转胰腺癌吉西他滨耐药。

对 10 种三氧化二砷耐药肿瘤细胞株研究发现, ω -3 脂肪酸联合三氧化二砷仍可获得满意肿瘤抑制作用,认为 ω -3 脂肪酸可拓宽三氧化二砷的抑瘤谱。

4 微生态制剂

20 世纪 80 年代末期,肠黏膜屏障开始引起重视,人们认识到肠源性感染的机制以及肠道微生态与益生菌的存在与调控,为防止重危症患者产生继发性内源性感染提供了治疗和预防的方法。微生态制剂包括益生元、益生菌、合生元三大类,是指含有活菌、灭活菌、菌体组分及产物或仅含活菌体和死菌体的微生物制剂。主要作用是调整宿主微生态失调、维持微生态平衡^[32-34]。益生菌能调整肠道的微生态,调控肠黏膜屏障功能,减少肠道内细菌与内毒素易位,双歧杆菌尤其是乳酸杆菌能附着在肠黏膜细胞壁上,形成保护层,防止其他细菌的侵入,同时可促进 IgA 产生^[35,36]。

微生态制剂可通过多种方式增强营养支持效果,首先利用肠道内有益菌群的生物拮抗作用,减少致病菌过度生长,其次提高肠道细菌的酵解效能,改善肠道内环境,最终达到维护肠道微生态及肠屏障功能的目的,即为生态免疫肠内营养。对于术后患者,生态免疫肠内营养可减少术后感染的发生,减少抗生素使用,从而缩短住院时间^[37,38]。

总之,免疫营养素能更好地改善机体代谢,增强患者免疫功能,临床应用也逐渐增多,许多研究都得出了免疫营养素抗肿瘤治疗的有益结果。同时也存

在较多亟待解决的问题：如针对不同病种如何选择最适宜的免疫营养制剂、免疫营养素对于肿瘤化疗效果的研究缺少更有力的临床证据、免疫营养在肿瘤辅助治疗中的价值尚需进一步全面研究和评价等。

参考文献：

- [1] Heys SD, Walker LG, Smith I, et al. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. *Ann Surg*, 1999, 229(4):467-477.
- [2] Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome [J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(12):2799-2805.
- [3] Li N. New concept of clinic nutrition; immuno nutrition[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2001, 21(1):7.[李宁. 临床营养新概念：免疫营养[J]. *中国实用外科杂志*, 2001, 21(1):7.]
- [4] Correia MI, Caiaffa WT, da Silva AL, et al. Risk factor of malnutrition in patients undergoing gastroenterological and hernia surgery: an analysis of 374 patients[J]. *Nutr Hosp*, 2001, 16(2):59-64.
- [5] Song JX, Qing SH, Huang XC, et al. Arginine enhancing immunity in the patients with colorectal cancer after operation[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2002, 8(4):244-245.[宋京翔, 卿三华, 黄祥成, 等. 精氨酸增强结直肠癌患者术后免疫功能[J]. *肿瘤学杂志*, 2002, 8(4):244-245.]
- [6] Moneada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology[J]. *Pharmacol Rev*, 1991, 43(2):109-142.
- [7] Moncada S, Higgs EA, Hodson HF, et al. The L-arginine: nitric oxide pathway [J]. *J Cardiovascular Pharmacol*, 1991, 17(S3):S1-S9.
- [8] Chen DW, Wei Fei Z, Zhang YC, et al. Role of enteral immunonutrition in patients with gastric carcinoma undergoing major surgery[J]. *Asian J Surg*, 2008, 28(2):121-124.
- [9] Stuehr DJ, Nathan CF. Nitric oxide, a macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells[J]. *J Exp Med*, 1989, 169(5):1554-1555.
- [10] Torosian MH, MuHen JL, Miller EE, et al. Adjuvant, pulse total parenteral nutrition and tumor response to cycle-specific and cycle-nonspecific chemotherapy[J]. *Surgery*, 1983, 94(2):291-299.
- [11] Silva TM, Fiuza SM, Marques MP, et al. Increased breast cancer cell toxicity by palladation of the polyamine analogue N (1), N (11)-bis (ethyl)nospermine [J]. *Amino Acids*, 2014, 46(2):339-352.
- [12] Chaturvedi R, de Sablet T, Coburn LA, et al. Arginine and polyamines in *Helicobacter pylori*-induced immune dysregulation and gastric carcinogenesis[J]. *Amino Acids*, 2012, 42(2-3):627-640.
- [13] Medina MA. Glutamine and cancer[J]. *Nutrition*, 2001, 131(3):2539-2542.
- [14] Guo AP. Progress in immuno nutrition and tumour therapy [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2006, 11(4):314-317.[郭爱平. 免疫营养与抗肿瘤治疗的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2006, 11(4):314-317.]
- [15] Hyeyoung K. Glutamine as an immunonutrient yansei[J]. *Med J*, 2011, 52(3):892-897.
- [16] Dong WQ, Zhang MX. Endogenous metabolites-arginine/CO on regulation of physiological function[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2012, 43(5):334-336.[董文清, 张铭湘. 内源性代谢分子——精氨酸/一氧化碳调节机体生理功能[J]. *生理科学进展*, 2012, 43(5):334-336.]
- [17] Huang F, Zhang Q, Ma H, et al. Expression of glutaminase is upregulated in colorectal cancer and of clinical significance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(3):1093-1100.
- [18] Todorova VK, Harms SA, Luo S, et al. Oral glutamine (AES-14) supplementation inhibits PI-3K/Akt signaling in experimental breast cancer[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2003, 27(6):404-410.
- [19] Santora R, Kozar RA. Molecular mechanisms of pharmacutrients[J]. *J Surg Res*, 2010, 161(2):288-294.
- [20] Arruda IS, Aguilar JE. Benefits of early enteral nutrition with glutamine and probiotics in brain injury patients[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2004, 106(3):287-292.
- [21] Li JS. Intestinal failure—concept, nutritional support and maintenance of gut barrier[J]. *Parenteral & Enteral Nutrition*, 2004, 11(2):65-67.[黎介寿. 肠衰竭——概念、营养支持与肠粘膜屏障维护[J]. *肠外与肠内营养*, 2004, 11(2):65-67.]
- [22] Luo M, Bazargan N, Griffith DP, et al. Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically patients receiving enteral feeding: a pilot study[J]. *Clin Nutr*, 2008, 27(2):297-306.
- [23] Murugaiyan J, Rockstroh M, Wagner J, et al. Benzo [a] pyrene affects Jurkat T cells in the activated state via the antioxidant response element dependent Nrf2 pathway leading to decreased IL-2 secretion and redirecting glutamine metabolism[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2013, 269(3):307-316.
- [24] Gao CX, Qiao TK. Effect of immunonutrition on T lymphocyte subsets in radiotherapy for patients with lung cancer [J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2012, 18(3):181-184.[高彩霞, 乔田奎. 免疫营养治疗对肺癌放疗患者 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. *肿瘤学杂志*, 2012, 18(3):181-184.]

- [25] Field CJ, Johnson I, Pratt VC. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health[J]. Med Sci Sports Exerc, 2000, 32(7): S377-S388.
- [26] Andrews PJ, Avenelt A, Noble DW, et al. Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients[J]. BMJ, 2011, 342: 1542.
- [27] Sorensen LS, Thorlacius-Ussing O, Schmidt EB, et al. Randomized clinical trial of perioperative omega-3 fatty acid supplements in elective colorectal cancer surgery[J]. Br J Surg, 2014, 101(2): 33-42.
- [28] Yi L, Zhang QY, Mi MT. Role of Rho GTPase in inhibiting metastatic ability of human prostate cancer cell line PC-3 by omega-3 polyunsaturated fatty acid[J]. Ai Zheng, 2007, 26(12): 1281-1286.
- [29] Bocca C, Bozz F, Martinasso G, et al. Involvement of PPAR- α in the growth inhibitory effect of arachidonic acid on breast cancer cells[J]. Br J Nutr, 2008, 100(4): 739-750.
- [30] Girnun GD, Naseri E, Vafai SB, et al. Synergy PPAR ligands and platinum-based drugs in cancer[J]. Cancer Cell, 2007, 11(5): 395-406.
- [31] Moffit JS, Aleksunes LM, Maher JM, et al. Induction of hepatic transporters multidrug resistance-associated proteins(Mrp)3 and 4 by clofibrate is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 317(2): 537-545.
- [32] Romeo J, Nova E, Wärnberg J, et al. Immunomodulatory effect of fibres, probiotics and synbiotics in different life-stages[J]. Nutr Hosp, 2010, 25(3): 341-349.
- [33] Saulnier DM, Spinler JK, Gibson GR, et al. Mechanisms of probiosis and prebiosis: considerations for enhanced functional foods[J]. Curr Opin Biotechnol, 2009, 20(2): 135-141.
- [34] Liu YJ, Zhang CX. Ecological immune enteral nutrition[J]. Shandong Medical Journal, 2008, 48(31): 107-108. [刘云建, 张长习. 生态免疫肠内营养[J]. 山东医药, 2008, 48(31): 107-108.]
- [35] Maung AA, Davis KA. Perioperative nutrition support: immunonutrition, probiotic and anabolic steroids[J]. Surg Clin North Am, 2012, 92(2): 273-283.
- [36] Probiotics YD. Immune health[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2011, 27(4): 496-501.
- [37] Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Effect of enteral nutrition and synbiotics on bacterial infection rates after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy: a randomized, double-blind trial[J]. Ann Surg, 2007, 246(1): 36-41.
- [38] Ligthart-Melis GC, Weijs PJ, te Bovelndt ND, et al. Dietician-delivered intensive nutritional support is associated with a decrease in severe postoperative complications after surgery in patients with esophageal cancer[J]. Dis Esophagus, 2013, 26(6): 587-593.

特约组稿专家简介



李苏宜, 肿瘤学博士学位, 临床医学教授, 肿瘤内科主任医师。2013

年元月受邀加盟安徽省立医院集团, 任安徽省肿瘤医院肿瘤营养与代谢治疗科主任。主要兼任中国抗癌协会营养与支持治疗专业委员会肿瘤营养支持学组副组长、中华医学会肠外与肠内营养分会肿瘤营养支持学组委员、中国临床肿瘤学协作委员会执行委员及肿瘤营养专家委员会成员、安徽省医学会肿瘤分会营养与姑息治疗学组组长, 以及中国老年医学学会肿瘤分会执行委员、中国抗癌协会肿瘤纳米专业委员会委员等。《肿瘤代谢与营养杂志》副主编, 《临床肿瘤学杂志》、《世界华人消化杂志》、《中国肿瘤外科杂志》、《肿瘤学杂志》、《实用癌症杂志》等的编委。曾任南京东南大学肿瘤学教研室主任及其附属医院的临床肿瘤中心主任, 是该校临床肿瘤学学科创始人。

近30年高校直属附属医院肿瘤内科医疗、教学、科研工作阅历。早年创造性将临床营养学理论应用到肿瘤内科临床实践, 经过二十余年艰辛探索, 在内科肿瘤学的营养代谢、晚期食管癌诊疗领域已有建树。主持/参与大量的临床及基础研究, 以第一或通讯作者国内外发表学术论文逾200篇。获科技奖励7项。长期从事肿瘤学理论及临床教学, 先后主持原河南医科大学、东南大学本科/硕士研究生“临床肿瘤学”, 和东南大学博士研究生“肿瘤学”理论课课程。独立指导毕业肿瘤学研究生36名和在职研究生4名, 带教肿瘤内科进修生数十位。