

免疫营养成分及其在头颈癌患者管理中的应用

吝鑫华^{1,2,3,4*}, 郭文涛^{2,3,4*}, 吕晓静^{2,3,4,5}, 秦涵彬^{1,2,3,4}, 隋嘉辛^{2,3,4,5}, 张子乐^{2,3,4,6}, 柳忠禄^{2,3,4},
张强^{2,3,4}, 刘雪霞⁷, 张华^{2,3,4#}

¹山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院耳鼻咽喉头颈外科, 山东 烟台

³山东省耳鼻喉疾病临床医学研究中心, 山东 烟台

⁴烟台市耳鼻喉疾病重点实验室, 山东 烟台

⁵青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

⁶滨州医学院第二临床医学院, 山东 烟台

⁷青岛大学附属烟台毓璜顶医院中心实验室, 山东省干细胞工程技术研究中心, 山东 烟台

收稿日期: 2025年11月4日; 录用日期: 2025年11月29日; 发布日期: 2025年12月5日

摘要

头颈癌(HNC)涵盖口腔、咽、喉、鼻腔等多区域肿瘤, 是全球第七大常见癌症。受疾病本身及治疗等因素影响, HNC患者常出现营养状况受损与免疫功能障碍, 典型表现为吞咽困难、体重下降等恶病质症状。临床中, 常规饮食难以满足患者因肿瘤消耗增加的营养需求, 因此免疫营养(IN)在癌症治疗中的作用日益凸显。目的: 本文旨在总结近年来IN对HNC患者影响的最新证据。方法: 通过梳理近15年相关文献, 分析IN在该群体中的应用效果。结果: 研究结果显示, IN可在不同程度上调节免疫细胞不同亚群的反应性, 同时积极促进协同抗肿瘤作用, 对改善患者生活质量具有积极意义, 为HNC患者的营养支持与治疗提供了重要参考方向。

关键词

头颈部肿瘤, 免疫营养, 精氨酸, 谷氨酰胺, ω -3多不饱和脂肪酸

Immunonutrient Components and Their Application in the Management of Head and Neck Cancer Patients

Xinhua Lin^{1,2,3,4*}, Wentao Guo^{2,3,4*}, Xiaojing Lyu^{2,3,4,5}, Hanbin Qin^{1,2,3,4}, Jiabin Sui^{2,3,4,5},
Zile Zhang^{2,3,4,6}, Zhonglu Liu^{2,3,4}, Qiang Zhang^{2,3,4}, Xuexia Liu⁷, Hua Zhang^{2,3,4#}

¹School of Clinical Medical, Shandong Second Medical University, Weifang Shandong

*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 吝鑫华, 郭文涛, 吕晓静, 秦涵彬, 隋嘉辛, 张子乐, 柳忠禄, 张强, 刘雪霞, 张华. 免疫营养成分及其在头颈癌患者管理中的应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(12): 1031-1041. DOI: 10.12677/acm.2025.15123500

²Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital, Qingdao University, Yantai Shandong

³Shandong Provincial Clinical Research Center for Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai Shandong

⁴Yantai Key Laboratory of Otorhinolaryngologic Diseases, Yantai Shandong

⁵Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁶The 2nd Medical College of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

⁷Shandong Stem Cell Engineering Technology Research Center, Central Laboratory, Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: November 4, 2025; accepted: November 29, 2025; published: December 5, 2025

Abstract

Head and neck cancer (HNC) covers multiple regional tumors, such as oral cavity, pharynx, larynx and nasal cavity, and is the seventh most common cancer in the world. Affected by the disease itself and treatment and other factors, HNC patients often suffer from impaired nutritional status and immune dysfunction, typically manifested as cachexia symptoms such as dysphagia and weight loss. In clinic, conventional diet is difficult to meet the nutritional needs of patients due to increased tumor consumption, so the role of immunonutrition (IN) in cancer treatment is increasingly prominent. Objective: This article aims to summarize the latest evidence on the impact of IN on HNC patients in recent years. Methods: By combing the relevant literature in the past 15 years, the application effect of IN in this group was analyzed. Results: The results showed that IN could regulate the reactivity of different subsets of immune cells to different degrees, and actively promote the synergistic anti-tumor effect, which was of positive significance to improve the quality of life of patients, and provided an important reference direction for the nutritional support and treatment of HNC patients.

Keywords

Head and Neck Tumors, Immune Nutrition, Arginine, Glutamine, Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

由于疾病的位置,大手术的创伤以及放疗和化疗的副作用,癌症患者经常出现营养不良和免疫功能受损。这些因素可以显著影响治疗效果、预后和总体生活质量。根据欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)的说法,营养不良是由于营养摄入不足或吸收不良而导致的亚健康状态,它会改变身体成分和细胞完整性,从而削弱免疫力并加剧疾病预后[1]。充足的能量和蛋白质摄入对于癌症患者的有效营养管理至关重要。研究表明,在营养不良发作之前实施营养干预可以显著改善患者的营养状况并改善其预后结果[2][3]。早期营养干预的实施有可能优化营养和免疫功能,加速伤口愈合,调节氮平衡,减轻口腔粘膜炎症,提高治疗依从性[4][5]。相反,不适当的营养支持会导致营养摄入不平衡,伤口愈合和拔管时间延长,以及术后感染等并发症的风险增加。

与其他类型的癌症患者相比,HNC患者营养不良的风险要高得多[6]。接受大手术的HNC患者营养

不良的患病率差异很大,从20%到67%不等,主要是由于多种因素[7]。HNC患者常见的免疫缺陷是T淋巴细胞数量和功能的减少,在降低总体免疫水平方面起着重要作用[8]。此外,单核细胞HLA-DR的表达降低可进一步加剧疾病进展。另一个促成因素是肿瘤细胞的生长特征,这通常会导致营养消耗增加。肿瘤的发展和进展与全身炎症和分解代谢密切相关,这对营养物质的吸收和利用产生不利影响,最终导致厌食等恶病质综合征的表现。尽管患者努力通过常规饮食营养来补充能量需求,但这种方法通常不足以抵消肿瘤的营养消耗[9]。最新研究表明,在术前和术后以及放疗和化疗期间提供适当的支持,可以使HNC患者显著受益。这种支持有助于加速手术区域的伤口愈合,改善营养状况,减少并发症,提高生活质量和对抗癌治疗的耐受性[10]。尽管有这些有希望的发现,但关于IN在头颈部肿瘤中应用的研究仍然有限,需要进一步研究。本文旨在全面总结这一特定领域的相关发现。

2. 结果

2.1. 免疫营养补充剂的主要功能成分及其作用机制

2.1.1. Arg-增强免疫调节机制

精氨酸(Arg)是一种必不可少的氨基酸,在各种生理过程中起着关键作用[11],特别是在增强身体的抗肿瘤免疫反应方面[4][12][13]。Arg参与核苷酸、多胺、一氧化氮(NO)、鸟氨酸、瓜氨酸和脯氨酸的合成,共同有助于增强细胞介导的免疫力(图1)。Arg促进蛋白质合成,从而维持内部环境的血红素稳定。生长激素和胰岛素协同调节碳水化合物,脂肪和蛋白质代谢,以优化能量利用和物质周转。这种调节机制确保细胞有足够的营养供应,减少分解代谢,增强组织葡萄糖摄取,增加氮储备,调节蛋白质代谢[8]。因此,患者可以更快地实现正氮平衡,从而通过为新蛋白质和细胞合成提供原料,同时减少蛋白质分解代谢,促进组织修复和再生。

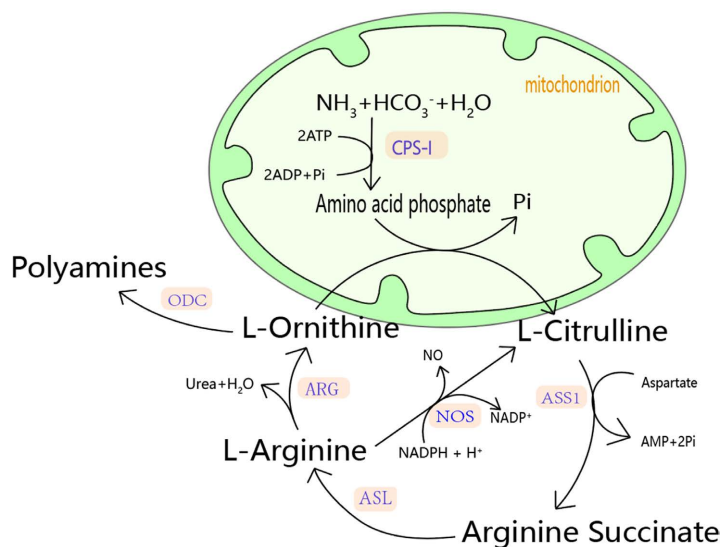


Figure 1. Arginine metabolic pathway

图1. 精氨酸代谢通路

此外,Arg促进胸腺生长,增强T淋巴细胞的增殖和功能,从而增强免疫防御和调节[14]。此外,它增强了巨噬细胞的吞噬活性,提高了自然杀伤(NK)细胞靶向肿瘤细胞的效率[5]。Arg刺激胰岛素样生长因子(IGF)的合成,促进产生抗胰岛素作用的激素的分泌,包括胰高血糖素、生长抑素、胰多肽和儿茶酚胺[15]。研究结果表明,L-精氨酸向瓜氨酸的代谢导致同时产生一氧化氮(NO),亚硝酸盐和硝酸盐。NO

是通过一氧化氮合酶(NOS)的作用合成的,一氧化氮合酶反过来激活 p53 基因以诱导应激蛋白表达。该过程促进细胞周期蛋白抑制剂 p21 的上调,从而抑制细胞周期依赖性蛋白激酶,导致 G1/S 期阻滞并促进肿瘤细胞凋亡[16]。NO 水平升高可能对恶性细胞产生毒性影响[17]。因此,Arg 及其衍生的 NO 涉及广泛的生物调节过程,包括但不限于癌症进展和复发抑制、免疫功能增强、血流调节、血管生成促进和伤口愈合促进[18]。高剂量的 Arg 在增强由 NO 途径介导的 T 细胞增殖和免疫功能方面特别关键。这些作用共同增强了身体的免疫反应,增强了对病原体 and 肿瘤的防御能力,调节了代谢过程,对于维持整体健康和身体功能至关重要。

2.1.2. Arg-营养支持功能

正如各种研究所支持的那样,肠内营养中加入精氨酸对免疫系统的恢复至关重要[15]。Arg 有效促进免疫系统恢复,加速蛋白质合成,促进手术切口胶原纤维的恢复,并提高碳水化合物的利用率,以防止高代谢引起的体重减轻。在 HNC 围手术期根据身体的生理需求服用 Arg,支持了荆长青,欧阳和潘瑜等研究人员的发现[19]-[21]。增加 Arg 的补充可以显著缩短住院时间并减轻术后瘘管形成的风险。在 Sezin 进行的一项研究中,接受放疗和化疗的 HNC 患者随机分为两组:实验组 and 对照组[22]。实验组由 15 名患者组成,在放疗期间每天接受两次 Arg 营养补充剂。他们在治疗的第一天,第十五天和最后一天完成了 EORTC QLQ-C30, QLQ-H&N35 和 QLQ-OES18 问卷。结果表明,富含 Arg 的免疫营养可显著缓解疼痛,口干,味觉异常,社交障碍,饮食困难和吞咽困难等症状。通过有效缓解这些症状,提高了患者的生活质量,同时减少了与治疗相关的不适。这种综合干预措施支持患者保持积极的身体和心理状态,以更好地应对这种疾病带来的挑战[23]。

Amy Turnock 的研究提供了进一步的证据,表明富含 Arg 的营养支持可有效降低 CRP, TNF- α , IL-6 和 IL-10 等炎症标志物,从而减轻炎症反应。这种干预不仅缩短了中位住院时间,提高了治疗效率[24]。Arg 的使用还增加了 CD4+T 细胞的数量并增强了 CD4+/CD8+,从而增强了细胞免疫功能[25]。它增强巨噬细胞的吞噬功能,增强 NK 细胞对靶细胞的细胞毒性作用,从而改善非特异性免疫反应[26]。此外,Arg 促进免疫球蛋白如淋巴细胞, IgA 和 IgG 的显著增加,从而增强体液免疫应答。

2.1.3. ω -3 多不饱和脂肪酸-抗炎机制

ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3 PUFA)是一类长链多不饱和酸[27],主要由 α -亚麻酸、二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)组成[28]。这些化合物涉及多种抗肿瘤特性,包括抗炎作用,抑制细胞增殖,促进细胞凋亡以及预防细胞侵袭和转移。总的来说,这些发现表明它们作为癌症治疗中有价值的佐剂的潜力[29]。 ω -3 PUFA 不仅在肿瘤的预防和发展中起着至关重要的抑制作用,而且还增强了对化疗药物的敏感性[5]。 ω -3 PUFA 的抗炎特性特别突出,因为它们通过下调花生四烯酸(AA)的产生,促进类花生酸的合成,刺激巨噬细胞和调节促炎细胞因子来调节免疫系统。该调节促进上皮再生和伤口愈合,从而减轻炎症及其免疫抑制作用。此外, ω -3 PUFA 减少了经典促炎细胞因子如 TNF- α 的产生[30] [31]。

一些研究表明,另一种减轻炎症的机制涉及抑制核因子 κ B (NF- κ B),这是一种负责上调炎症细胞因子和粘附分子的关键转录因子。NF- κ B 的激活是由抑制性亚基(I- κ B)的磷酸化启动的,以响应细胞外炎症刺激[31] (图 2)。此外, ω -3 PUFA 与 AA 竞争,导致细胞膜中磷脂成分增加,前列腺素 E2 (PGE2)水平降低,白三烯 B4 (LTB4)和血小板活化因子的释放增强。这种竞争有助于抑制肿瘤坏死因子 TNF- α 和白细胞介素 IL-1 β 和 IL-2 的 mRNA 表达,从而减轻过度的炎症反应并保护重要器官功能。通过调节这些炎症介质之间的平衡, ω -3 PUFA 有助于最大限度地减少炎症引起的损伤和维持正常的器官功能[5]。研究表明,肠内给予富含 ω -3 多不饱和脂肪酸的营养补充剂可以提高危重病人或腹部手术后腹膜炎患者的相关血液检测指标,并对脓毒症和急性肺损伤患者产生积极影响[32] [33]。

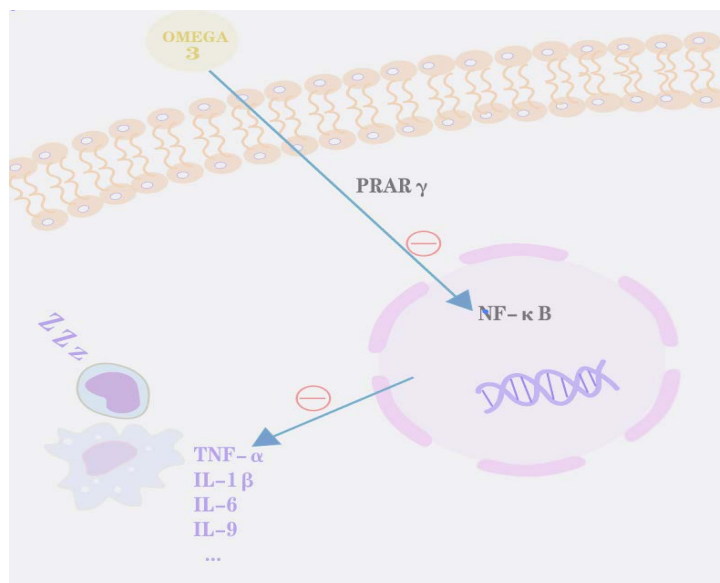


Figure 2. ω -3 PUFA metabolic pathway
图 2. ω -3 PUFA 代谢通路

2.1.4. ω -3 多不饱和脂肪酸 - 营养支持功能

已证明将 ω -3 PUFA 纳入肠内营养可有效减少应激患者的促炎介质, 从而增强非特异性免疫防御能力[15]。一项研究表明, 与对照组相比, 补充 ω -3 PUFA 在治疗开始和结束时均显著降低了 IL-6 和 IL-10 的水平($p = 0.031$)。此外, 它显著提高了 Kondrup 评分(NRS-2002)和 SGA 评分。另一项研究报道, 在治疗开始和结束时, 两组肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均下降; 然而, 这种减少在免疫营养组中更为明显, 尽管没有统计学意义($p = 0.154$) [12] [34]。在接受放射治疗的 HNC 患者中, 发现富含 ω -3 PUFA 的口服营养补充剂可以更好地维持体重, 增加蛋白质和卡路里的摄入量, 提高生活质量, 从而提高对抗癌治疗的耐受性[35]。Fietkau 等人研究了富含 ω -3 PUFA 的肠内营养对接受放疗和化疗的 HNC 患者身体成分、营养和功能能力的影响[36]。治疗后第 7 周和第 14 周, 主要终点的体细胞量(BCM)与基线相比发生了变化。结果表明, 实验组的 BCM 仅减少了 0.82 ± 0.64 kg, 而对照组为 2.82 ± 0.77 kg, 同时其他营养参数(如体重增加)也有改善趋势。 ω -3 PUFA 的发现揭示了其抑制炎症进展的潜力, 包括细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖以及与 ω -6 多不饱和脂肪酸竞争酶促转化[37]-[39]。在接受 HNC 手术的患者中, 围手术期补充 ω -3 多不饱和脂肪酸与提高生存率, 降低局部癌症复发风险, 降低皮肤粘膜瘘发生率, 降低住院费用以及改善营养状况(包括体重和 BMI)有关。

2.1.5. Gln-免疫细胞代谢支持

Gln 是人体内最丰富的非必需氨基酸, 在各种生理过程中起着至关重要的作用[8]。它是淋巴细胞增殖和巨噬细胞吞噬的主要能量来源, 特别有益于肠和结肠上皮细胞[11]。Gln 对于增强蛋白质合成, 改善氮平衡和增强免疫细胞功能至关重要, 尤其是在严重疾病阶段和大手术后[40]。作为 DNA 合成的氮供体, 它是口腔和肠上皮细胞产生和能量供应的主要底物, 促进细胞快速增殖[41][42]。此外, Gln 通过减轻粘膜炎的严重程度来促进治疗耐受, 并作为胶原蛋白合成的前体, 同时加速肾脏中氨基酸、蛋白质、核苷酸和氨的产生[41] [43] (图 3)。因此, Gln 有利于在粘膜炎, 口腔炎和咽炎等癌症治疗过程中最大限度地减少粘膜损伤, 同时在整个治疗过程中促进粘膜愈合。成人危重病患者营养治疗指南(ASPEN)建议对危重患者补充谷氨酰胺[44] [45]。

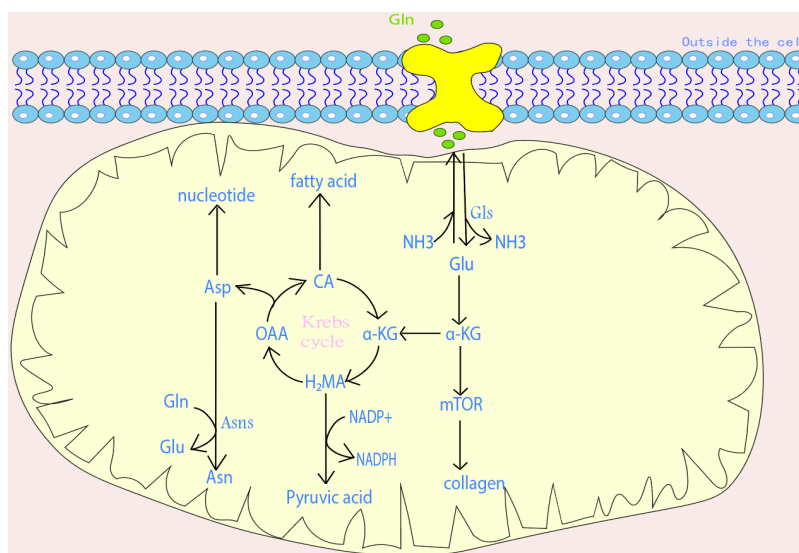


Figure 3. Gln metabolic pathway
图 3. Gln 代谢通路

Gln 作为抗氧化剂起着至关重要的作用, 有助于代谢活动的氮供应, 促进蛋白质合成, 并通过其副产物谷胱甘肽酶增强免疫功能[42]。它增加了 Gln 的产生并放大了 T 细胞和 B 细胞对免疫刺激的反应。此外, Gln 有助于细胞因子的产生, 如白细胞介素-1, 并支持巨噬细胞的吞噬作用。这可以减轻辐射引起的粘膜损伤并增强免疫功能[46]。Wang 等人证明, 术前服用富含 Gln 的肠内营养配方可增强患者的免疫状态, 减轻炎症反应, 并降低感染相关并发症的发生率[47]。在 Sari 等人进行的一项研究中, 将 29 名受试者分为对照组和实验组, 后者在抗肿瘤治疗期间接受含有 7.4 g Gln 的营养配方[22]。到治疗的第 15 天和最后一天, 在社交互动, 疼痛分级, 食欲, 唾液分泌, 味觉和吞咽评分方面, 各组之间观察到显著差异; 所有具有统计学意义的发现。这导致作者得出结论, Gln 可以改善接受治疗的患者的生活质量。同样, Boligone Hulth 在他们对 16 名接受化疗和放疗的头颈部恶性肿瘤患者的研究中得出了类似的结论[23]。

2.1.6. 维生素

维生素 A 具有广泛的抗肿瘤作用, 包括抑制癌细胞周期进程, 促进癌细胞凋亡, 调节免疫系统以抑制肿瘤细胞增殖。此外, 它在维持上皮细胞完整性和影响淋巴细胞分化和细胞因子产生方面起着至关重要的作用, 从而有助于癌症的预防和治疗。维生素 C 在预防肿瘤方面也起着重要作用。作为电子供体, 它在细胞外液中产生过氧化氢, 可以通过影响细胞周期和诱导细胞凋亡来有效消除肿瘤细胞。高剂量的维生素 C 增强其抗氧化特性, 增强免疫反应, 并改善患者的整体健康状况。维生素 D 通过调节免疫细胞功能(如 T 细胞和 B 细胞), 影响细胞因子分泌, 抑制癌细胞分化, 同时抑制端粒酶活性, 通过 1,25-二羟基维生素 D3 发挥其生物学作用[48]总的来说, 这些维生素对癌症的预防和治疗有重大贡献[49]。

2.1.7. 膳食纤维

膳食纤维(DF)是一种不能被内源性人类酶消化的碳水化合物, 通过肠道微生物群发酵产生短链脂肪酸(SCFA), 在促进健康方面发挥着至关重要的作用。这些 SCFAs 对于维持血糖稳态和保存骨骼肌质量至关重要, 特别是在癌症患者中[50]。增加膳食纤维摄入量或补充 SCFA 可以减轻炎症, 从而防止蛋白质通过泛素-蛋白酶体途径分解, 并影响破骨细胞代谢以提高骨密度。此外, 膳食纤维具有吸附胆汁酸, 减少胆固醇吸收和减少小肠糖吸收的能力, 从而减轻胰腺的代谢压力。水溶性膳食纤维通过发酵支持益生菌生长并调节肠道 pH 水平。此外, 膳食纤维的高消耗量可以加速粪便运输时间, 减少肠粘膜暴露于致癌物。

2.1.8. 蛋白质

蛋白质是人类生理活动的基本物质基础, 作为细胞和组织的主要成分起着至关重要的作用, 也是组织再生和修复的主要底物。在癌症患者中, 营养不良通常表现为消瘦, 疲劳和免疫功能受损等症状, 通常伴有血液检查中白蛋白和球蛋白水平降低。许多代谢研究表明, 增加这些个体的蛋白质摄入可以增强肌肉蛋白质合成, 提高对放疗和化疗方案的耐受性, 并促进术后伤口愈合。

2.2. 免疫营养素在 HNC 患者中的应用进展

IN 是一个专门的领域, 专注于营养素如何调节免疫系统, 超越标准的肠内和肠外营养配方, 提供特定的底物, 增强某些生化途径[51]。研究中的关键免疫营养成分包括精氨酸、谷氨酰胺、 ω -3 多不饱和脂肪酸、支链氨基酸和核苷酸[52][53]。这些成分经常作为单一营养素或联合使用, 促进伤口愈合[54], 减少感染并发病, 缩短通气和 ICU 住院时间, 降低住院费用[15]。这种干预措施对免疫系统和炎症反应产生积极影响。

IN 干预会影响血液中营养标志物(如前白蛋白, 转铁蛋白和白蛋白)的产生, 这些营养标志物与肌肉萎缩和脂肪分解有关。它们还影响伤口并发症, 感染和手术创伤的恢复, 从而评估患者的营养状况。白蛋白是一种重要的营养素, 在组织蛋白质合成和能量供应中起作用[55]。早期营养干预可以降低体重减轻率, 粘膜炎, 白蛋白水平和住院时间, 从而获得更好的临床结果。例如, Picit Sittitrai 的随机对照研究发现, 实验组分别在术后第 7 天和第 14 天前白蛋白和转铁蛋白水平有所改善[56]。然而, 由于白蛋白的半衰期较长(约 20 天), 尽管低白蛋白血症仍然是术后感染的危险因素, 但组间未观察到显著变化。

进一步的研究强调了术后 24 小时内服用精氨酸的益处。实验组和对照组在血清总蛋白、前白蛋白和体重等营养指标方面存在显著差异[4]。Chitapanarux 对 40 名接受放疗和化疗的 HNC 患者的研究表明, 接受免疫营养支持的患者的白蛋白水平明显高于对照组。IN 还影响炎症标志物, 有助于在放疗和化疗期间维持 CD4+/CD8+ 淋巴细胞比率($p < 0.05$) [57]。炎症因子合成和分泌的减少可以指示患者的预后。Fondevilla 等人提出, 增加循环中性粒细胞, 产生蛋白酶, 如血管生成生长因子、趋化因子、VEGF 和 IL-8, 可能促进肿瘤的生长和转移, 导致预后不良[58]。

此外, Alisasha-Rassouli 团队对 273 名 HNC 患者的血液学参数进行了回顾性分析, 确定血小板/淋巴细胞比率(PLR)是死亡率的独立预测因子, 而中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)可以预测 HNC 复发[59]。Luana Darbeim Murad 的研究表明, BMI 可以改变这些炎症标志物对 HNC 患者的预测能力[60]。

IN 在 HNC 患者管理中的有效性一直是学界和临床关注的焦点, 同时也是争议的核心。部分研究强烈支持 IN 的积极作用, 认为它能显著改善患者的预后。然而, 也有不少研究持不同观点, 认为其效果并不如预期显著, 甚至在某些情况下是无效的, 其异质性受多种因素影响。首先, IN 的剂量和干预时间存在差异, 不同研究中使用的 IN 剂量各不相同, 且干预时间从数周、数月是整个治疗周期不等, 过低的剂量可能无法达到预期的免疫调节效果, 而过高的剂量则可能引发不良反应; 较短的干预时间可能不足以改变患者的营养和免疫状态, 而过长的干预时间则可能受到其他因素的干扰, 如患者对营养补充剂的依从性变化、疾病进展过程中的其他合并症影响等。其次, 患者个体差异也是重要因素, HNC 患者的基因背景、基础疾病情况、年龄、性别等存在很大差异。不同的基因多态性可能影响患者对免疫营养素的代谢和反应, 具有特定基因特征的患者可能对某种免疫营养素更为敏感或耐受, 患有其他基础疾病(如糖尿病、心血管疾病等)的患者, 其营养代谢和免疫功能本身就受到影响, 这会干扰免疫营养的效果评估。最后, 研究设计的局限性也不容忽视。部分研究样本量较小, 导致统计效力不足, 难以准确检测出免疫营养的真实效果。研究中的对照组选择、随机化方法、盲法实施等方面也可能存在差异, 这些因素都可能影响研究结果的准确性和可靠性, 并且不同研究中对 IN 效果的评估指标和时间点也不尽相同, 这使得研究结果之间难以直接比较, 增加了结果的异质性。

3. 讨论

本综述旨在为接受手术, 放疗和化疗的 HNC 患者提供有关免疫营养素(如 Arg, ω -3 PUFA 和 Gln)作用的最新证据。它试图通过为住院期间患者的营养干预提供科学解决方案, 为研究人员和临床医生提供当前知识的全面总结。这些干预措施旨在减轻患者的经济和心理负担, 最大程度地减少并发症, 并促进其康复。多项研究表明, IN 干预可以有效提高患者的生活质量, 改善营养状况和免疫功能, 减少不良反应, 缩短住院时间。

然而, 目前的研究存在局限性。许多研究尚未控制患者免疫营养制剂的类型和剂量。此外, 营养配方经常以不同的比例结合不同的免疫营养素, 因此需要考虑潜在的相互作用。此外, 在同一研究中, 通过不同途径(肠内或肠外)提供营养支持, 可能会影响结果分析。大多数研究还评估了处于不同临床阶段的患者, 考虑到代谢状况和遗传差异等因素, 这些因素可能会影响营养干预的有效性和研究结果。

未来的研究应侧重于确定免疫营养利用的最佳时机, 以及调查手术前后或放疗、化疗期间干预措施的潜在差异。它还应该探索不同剂量是否对类似疾病患者的预后有影响。此外, 调查不同免疫营养素与营养状况之间的关联以及它们的个体治疗效果, 将有助于阐明每种营养素在 HNC 中的确切贡献和最佳剂量。

基金项目

湖北省陈孝平科技发展基金会“肿瘤综合营养管理”专项科研基金(CXPJH12310-19); 山东省自然科学基金青年项目(ZR2023QH460); 山东省重点研发计划(2022CXPT023); 山东省医药卫生科技项目(202407010795)。

参考文献

- [1] Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S.C., *et al.* (2017) ESPEN Guidelines on Definitions and Terminology of Clinical Nutrition. *Clinical Nutrition*, **36**, 49-64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>
- [2] Blake, C., Edwards, A., Treleaven, E., Brown, T., Hughes, B., Lin, C., *et al.* (2022) Evaluation of a Novel Pre-Treatment Model of Nutrition Care for Patients with Head and Neck Cancer Receiving Chemoradiotherapy. *Nutrition & Dietetics*, **79**, 206-216. <https://doi.org/10.1111/1747-0080.12714>
- [3] Hsueh, S.W., Lai, C.C., Hung, C.Y., Lin, Y.C., Lu, C.H., *et al.* (2021) A Comparison of the MNA-SF, MUST, and NRS-2002 Nutritional Tools in Predicting Treatment Incompletion of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Head and Neck Cancer. *Supportive Care in Cancer*, **29**, 5455-5462. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06140-w>
- [4] Li, S.F., Wei, J.H., Li, F.L., Yi, H. and Wang, L.P. (2015) Clinical Study on the Postoperative Effect of Strengthening Arginine Enteral Nutrition in Patients with Oral Head and Neck Malignant Tumors. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **22**, 79-81.
- [5] Zhou, X.H., Cai, D.J., Jiang, X.S., Li, Y.X. and Li, P.S. (2012) Clinical Observation of the Application of Enteral Immune Nutritional Preparations in Postoperative Patients with Esophageal Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **19**, 333-336.
- [6] Weimann, A., Braga, M., Carli, F., Higashiguchi, T., Hübner, M., Klek, S., *et al.* (2021) ESPEN Practical Guideline: Clinical Nutrition in Surgery. *Clinical Nutrition*, **40**, 4745-4761. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.03.031>
- [7] van Bokhorst-de van der Schueren, M.A.E., van Leeuwen, P.A.M., Sauerwein, H.P., Kuik, D.J., Snow, G.B. and Quak, J.J. (1997) Assessment of Malnutrition Parameters in Head and Neck Cancer and Their Relation to Postoperative Complications. *Head & Neck*, **19**, 419-425. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0347\(199708\)19:5<419::aid-hed9>3.3.co;2-5](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0347(199708)19:5<419::aid-hed9>3.3.co;2-5)
- [8] Howes, N., Atkinson, C., Thomas, S. and Lewis, S.J. (2018) Immunonutrition for Patients Undergoing Surgery for Head and Neck Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **2018**, CD010954. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010954.pub2>
- [9] Przekop, Z., Milewska, M., Szostak-Węgierek, D., Panczyk, M. and Sobocki, J. (2022) GLIM-Defined Malnutrition in Patients with Head and Neck Cancer during the Qualification Visit for Home Enteral Nutrition. *Nutrients*, **14**, Article 502. <https://doi.org/10.3390/nu14030502>

- [10] Akbarali, H.I., Muchhala, K.H., Jessup, D.K. and Cheatham, S. (2022) Chemotherapy Induced Gastrointestinal Toxicities. *Advances in Cancer Research*, **155**, 131-166.
- [11] Tan, S.E., Abdul Satar, N.F. and Majid, H.A. (2022) Effects of Immunonutrition in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Cancer Treatment—A Systematic Review. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 821924. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.821924>
- [12] Fietkau, R., Lewitzki, V., Kuhnt, T., Hölscher, T., Hess, C.F., Berger, B., *et al.* (2013) A Disease-Specific Enteral Nutrition Formula Improves Nutritional Status and Functional Performance in Patients with Head and Neck and Esophageal Cancer Undergoing Chemoradiotherapy: Results of a Randomized, Controlled, Multicenter Trial. *Cancer*, **119**, 3343-3353. <https://doi.org/10.1002/cncr.28197>
- [13] Gianotti, L., Braga, M., Fortis, C., Soldini, L., Vignali, A., Colombo, S., *et al.* (1999) A Prospective, Randomized Clinical Trial on Perioperative Feeding with an Arginine-, Omega-3 Fatty Acid-, and RNA-Enriched Enteral Diet: Effect on Host Response and Nutritional Status. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **23**, 314-320. <https://doi.org/10.1177/0148607199023006314>
- [14] Chen, D.W., Fei, Z.W., Zhang, Y.C., Ou, J.M. and Xu, J. (2005) Role of Enteral Immunonutrition in Patients with Gastric Carcinoma Undergoing Major Surgery. *Asian Journal of Surgery*, **28**, 121-124. [https://doi.org/10.1016/s1015-9584\(09\)60275-x](https://doi.org/10.1016/s1015-9584(09)60275-x)
- [15] Suchner, U., Heyland, D.K. and Peter, K. (2002) Immune-Modulatory Actions of Arginine in the Critically Ill. *British Journal of Nutrition*, **87**, S121-S132. <https://doi.org/10.1079/bjn2001465>
- [16] Buijs, N., van Bokhorst-de van der Schueren, M.A., Langius, J.A., Leemans, C.R., Kuik, D.J., Vermeulen, M.A., *et al.* (2010) Perioperative Arginine-Supplemented Nutrition in Malnourished Patients with Head and Neck Cancer Improves Long-Term Survival. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **92**, 1151-1156. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29532>
- [17] Dimmeler, S., Haendeler, J., Nehls, M. and Zeiher, A.M. (1997) Suppression of Apoptosis by Nitric Oxide via Inhibition of Interleukin-1 β -Converting Enzyme (ICE)-Like and Cysteine Protease Protein (CPP)-32-Like Proteases. *The Journal of Experimental Medicine*, **185**, 601-608. <https://doi.org/10.1084/jem.185.4.601>
- [18] Popovic, P.J., Zeh, H.J. and Ochoa, J.B. (2007) Arginine and Immunity. *The Journal of Nutrition*, **137**, 1681S-1686S. <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1681s>
- [19] Jing, C.Q., Wu, T.H. and Mu, Q.L. (2003) The Effect of Enteral Nutrition Preparations with Enhanced Arginine on the Immune Function of Liver Cancer Patients. *Journal of Shandong Medicine*, **12**, 32-33.
- [20] Ouyang, T., Jiang, Y.H., Zhang, J.B., Gu, H.T., *et al.* (2017) Meta Analysis of the Impact of Arginine Enhanced Immune Nutrition Support on Postoperative Immune Function in Gastric Cancer Patients Using Evidence-Based Medicine. *Medical and Health Technology*, **17**, 350-360.
- [21] Pan, Y., Wu, L.Q., Liu, C.R. and Li, X. (2017) The Effect of Individualized Nutritional Support with Added Arginine on Malnutrition in Nasopharyngeal Carcinoma Patients Undergoing Synchronous Radiotherapy and Chemotherapy. *Chinese Journal of New Clinical Medicine*, **10**, 417-420.
- [22] Yuce Sari, S., Yazici, G., Yuce, D., Karabulut, E., Cengiz, M. and Ozyigit, G. (2016) The Effect of Glutamine and Arginine-Enriched Nutritional Support on Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients Treated with IMRT. *Clinical Nutrition ESPEN*, **16**, 30-35. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2016.08.003>
- [23] de Sousa Melo, A., de Lima Dantas, J.B., Medrado, A.R.A.P., Lima, H.R., Martins, G.B. and Carrera, M. (2021) Nutritional Supplements in the Management of Oral Mucositis in Patients with Head and Neck Cancer: Narrative Literary Review. *Clinical Nutrition ESPEN*, **43**, 31-38. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.030>
- [24] Turnock, A., Calder, P.C., West, A.L., Izzard, M., Morton, R.P. and Plank, L. (2013) Perioperative Immunonutrition in Well-Nourished Patients Undergoing Surgery for Head and Neck Cancer: Evaluation of Inflammatory and Immunologic Outcomes. *Nutrients*, **5**, 1186-1199. <https://doi.org/10.3390/nu5041186>
- [25] Brittenden, J., Park, K.G., Heys, S.D., Ross, C., *et al.* (1994) L-Arginine Stimulates Host Defenses in Patients with Breast Cancer. *Surgery*, **115**, 205-212.
- [26] Bossola, M. (2015) Nutritional Interventions in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Chemoradiotherapy: A Narrative Review. *Nutrients*, **7**, 265-276. <https://doi.org/10.3390/nu7010265>
- [27] Sittitrai, P., Ruenmarkkaew, D., Booyaprapa, S. and Kasempitakpong, B. (2021) Effect of a Perioperative Immune-Enhancing Diet in Clean-Contaminated Head and Neck Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Surgery*, **93**, Article 106051. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.106051>
- [28] Chen, K. (2022) The Effect of Immunonutritional Therapy on the Nutritional Status and Immune Function of Oral Cancer Patients during Radiotherapy. South China University.
- [29] Marimuthu, K., Varadhan, K.K., Ljungqvist, O. and Lobo, D.N. (2012) A Meta-Analysis of the Effect of Combinations of Immune Modulating Nutrients on Outcome in Patients Undergoing Major Open Gastrointestinal Surgery. *Annals of*

- Surgery*, **255**, 1060-1068. <https://doi.org/10.1097/sla.0b013e318252edf8>
- [30] Calder, P.C. (2021) Nutrition and Immunity: Lessons for COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition*, **75**, 1309-1318. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00949-8>
- [31] Miller, L.J., Douglas, C., McCullough, F.S., Stanworth, S.J. and Calder, P.C. (2022) Impact of Enteral Immunonutrition on Infectious Complications and Immune and Inflammatory Markers in Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Systematic Review of Randomised Controlled Trials. *Clinical Nutrition*, **41**, 2135-2146. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.039>
- [32] Shirai, K., Yoshida, S., Matsumaru, N., Toyoda, I. and Ogura, S. (2015) Effect of Enteral Diet Enriched with Eicosapentaenoic Acid, Gamma-Linolenic Acid, and Antioxidants in Patients with Sepsis-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Journal of Intensive Care*, **3**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0087-2>
- [33] Pontes-Arruda, A., Aragão, A.M.A. and Albuquerque, J.D. (2006) Effects of Enteral Feeding with Eicosapentaenoic Acid, γ -Linolenic Acid, and Antioxidants in Mechanically Ventilated Patients with Severe Sepsis and Septic Shock. *Critical Care Medicine*, **34**, 2325-2333. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000234033.65657.b6>
- [34] Sunpaweravong, S., Puttawibul, P., Ruangsri, S., Laohawiriyakamol, S., Sunpaweravong, P., Sangthawan, D., *et al.* (2014) Randomized Study of Anti-Inflammatory and Immune-Modulatory Effects of Enteral Immunonutrition during Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *Nutrition and Cancer*, **66**, 1-5. <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.847473>
- [35] Cereda, E., Cappello, S., Colombo, S., Klersy, C., Imarisio, I., Turri, A., *et al.* (2018) Nutritional Counseling with or without Systematic Use of Oral Nutritional Supplements in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, **126**, 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.015>
- [36] Boisselier, P., Kaminsky, M.C., Thézenas, S., Gallocher, O., Lavau-Denes, S., Garcia-Ramirez, M., *et al.* (2020) A Double-Blind Phase III Trial of Immunomodulating Nutritional Formula during Adjuvant Chemoradiotherapy in Head and Neck Cancer Patients: IMPATOX. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **112**, 1523-1531. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa227>
- [37] Taha, H.M., Rozek, L.S., Chen, X., Li, Z., Zarins, K.R., Slade, A.N., *et al.* (2022) Risk of Disease Recurrence and Mortality Varies by Type of Fat Consumed before Cancer Treatment in a Longitudinal Cohort of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Patients. *The Journal of Nutrition*, **152**, 1298-1305. <https://doi.org/10.1093/jn/nxac032>
- [38] Bojková, B., Winklewski, P.J. and Wszedybyl-Winkiewska, M. (2020) Dietary Fat and Cancer—Which Is Good, Which Is Bad, and the Body of Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 4114. <https://doi.org/10.3390/ijms21114114>
- [39] Qi, L., Tai, E.S., Tan, C.E., Shen, H., Chew, S.K., Greenberg, A.S., *et al.* (2005) Intragenic Linkage Disequilibrium Structure of the Human Perilipin Gene (PLIN) and Haplotype Association with Increased Obesity Risk in a Multiethnic Asian Population. *Journal of Molecular Medicine*, **83**, 448-456. <https://doi.org/10.1007/s00109-004-0630-4>
- [40] Casas-Rodera, P., Gómez-Candela, C., Benítez, S., Mateo, R., *et al.* (2008) Immuno-enhanced Enteral Nutrition Formulas in Head and Neck Cancer Surgery: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Nutrición Hospitalaria*, **23**, 105-110.
- [41] Pachón Ibáñez, J., Pereira Cunill, J.L., Osorio Gómez, G.F., Irlés Rocamora, J.A., *et al.* (2018) Prevention of Oral Mucositis Secondary to Antineoplastic Treatments in Head and Neck Cancer by Supplementation with Oral Glutamine. *Nutrición hospitalaria*, **35**, 428-433.
- [42] Peh, H.Y., Tan, W.S.D., Liao, W. and Wong, W.S.F. (2016) Vitamin E Therapy Beyond Cancer: Tocopherol versus Tocotrienol. *Pharmacology & Therapeutics*, **162**, 152-169. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.12.003>
- [43] Newsholme, E.A., Crabtree, B. and Ardawi, M.S.M. (1985) The Role of High Rates of Glycolysis and Glutamine Utilization in Rapidly Dividing Cells. *Bioscience Reports*, **5**, 393-400. <https://doi.org/10.1007/bf01116556>
- [44] Anderson, P.M. and Lalla, R.V. (2020) Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*, **12**, Article 1675. <https://doi.org/10.3390/nu12061675>
- [45] Brewczyński, A., Jabłońska, B., Mrowiec, S., Składowski, K. and Rutkowski, T. (2020) Nutritional Support in Head and Neck Radiotherapy Patients Considering HPV Status. *Nutrients*, **13**, Article 57. <https://doi.org/10.3390/nu13010057>
- [46] Lopez-Vaquero, D., Gutierrez-Bayard, L., Rodriguez-Ruiz, J., Saldaña-Valderas, M. and Infante-Cossio, P. (2017) Double-blind Randomized Study of Oral Glutamine on the Management of Radio/Chemotherapy-Induced Mucositis and Dermatitis in Head and Neck Cancer. *Molecular and Clinical Oncology*, **6**, 931-936. <https://doi.org/10.3892/mco.2017.1238>
- [47] Okamoto, Y., Okano, K., Izuishi, K., Usuki, H., Wakabayashi, H. and Suzuki, Y. (2009) Attenuation of the Systemic Inflammatory Response and Infectious Complications after Gastrectomy with Preoperative Oral Arginine and Ω -3 Fatty Acids Supplemented Immunonutrition. *World Journal of Surgery*, **33**, 1815-1821. <https://doi.org/10.1007/s00268-009-0140-1>
- [48] Tian, S.Y., Li, Z.W. and Cai, W.W. (2019) Research Progress on the Role of Vitamin D Receptors in Tumors. *Journal*

- of *Clinical Psychology*, **14**, 190-191.
- [49] Yang, J.S., Cao, H.S., Wang, H.Y., *et al.* (2021) Application of Multivitamins in Palliative Treatment of Cancer Patients. *Chinese Journal of Gerontology*, **41**, 2461-2464.
- [50] Wei, L.F., Huang, X.C., Lin, Y.W., Luo, Y., *et al.* (2021) A Prognostic Model Based on Clinicopathological Features and Inflammation- and Nutrition-Related Indicators Predicts Overall Survival in Surgical Patients with Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**, Article 15330338211043048. <https://doi.org/10.1177/15330338211043048>
- [51] Tejera Pérez, C., Guillín Amarelle, C., Rodríguez Novo, N., Lugo Rodríguez, G., Mantiñán Gil, B., Palmeiro Carballeira, R., *et al.* (2023) Immunonutrition, Evidence and Experiences. *Nutrición Hospitalaria*, **40**, 186-199. <https://doi.org/10.20960/nh.04226>
- [52] Worthington, M.L. and Cresci, G. (2011) Immune-Modulating Formulas: Who Wins the Meta-Analysis Race? *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, **26**, 650-655.
- [53] Prieto, I., Montemuiño, S., Luna, J., de Torres, M.V. and Amaya, E. (2017) The Role of Immunonutritional Support in Cancer Treatment: Current Evidence. *Clinical Nutrition*, **36**, 1457-1464. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.015>
- [54] Zheng, X., Yu, K., Wang, G., Liu, M., Li, Y., Yu, P., *et al.* (2020) Effects of Immunonutrition on Chemoradiotherapy Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **44**, 768-778. <https://doi.org/10.1002/jpen.1735>
- [55] Zheng, Z., Zhao, X., Zhao, Q., Zhang, Y., Liu, S., Liu, Z., *et al.* (2021) The Effects of Early Nutritional Intervention on Oral Mucositis and Nutritional Status of Patients with Head and Neck Cancer Treated with Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article 595632. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.595632>
- [56] Sittitrai, P., Ruenmarkkaew, D., Booyaprapa, S. and Kasempitakpong, B. (2021) Author's Response to Z. Huang on His Commentary on "Effect of a Perioperative Immune-Enhancing Diet in Clean-Contaminated Head and Neck Cancer Surgery: A Randomized Controlled Trial" (int. J. Surg. 94 (2021) 106114). *International Journal of Surgery*, **95**, Article 106175. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.106175>
- [57] Homkham, N., Muangwong, P., Pisprasert, V., Traisathit, P., Jiratrachu, R., Chottaweesak, P., *et al.* (2021) Dynamic Changes in Practical Inflammation and Immunity Markers in Cancer Patients Receiving Immune-Enhancing Nutritional Supplementation during Concurrent Chemoradiotherapy. *Cancer Biomarkers*, **32**, 281-291. <https://doi.org/10.3233/cbm-210086>
- [58] Fondevila, C., Metges, J.P., Fuster, J., Grau, J.J., Palacín, A., Castells, A., *et al.* (2004) P53 and VEGF Expression Are Independent Predictors of Tumour Recurrence and Survival Following Curative Resection of Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **90**, 206-215. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601455>
- [59] Rassouli, A., Saliba, J., Castano, R., Hier, M. and Zeitouni, A.G. (2015) Systemic Inflammatory Markers as Independent Prognosticators of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Head & Neck*, **37**, 103-110. <https://doi.org/10.1002/hed.23567>
- [60] dos Santos, I.C.L., da Silva Vargas Silva, G., Murad, L.B. and Murad, L.D. (2023) Nutritional Status and Inflammatory Markers as Survival Predictors in Pediatric Central Nervous System Tumors. *Clinical Nutrition ESPEN*, **57**, 89-95. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.06.020>