

本文引文格式:刘东明,赵培珠,刘家碧,等.全营养素对局部晚期直肠癌同步放化疗患者营养及免疫功能的影响[J].右江民族医学院学报,2021,43(3):359-363.

【论著与临床报道】

全营养素对局部晚期直肠癌同步放化疗 患者营养及免疫功能的影响

刘东明¹,赵培珠¹,刘家碧²,吴文雪³,李荣清¹

- (1. 昆明医科大学第一附属医院放疗科,云南 昆明 650032;
2. 云南省文山州人民医院肿瘤放射治疗中心,云南 文山 663099;
3. 右江民族医学院基础医学院,广西 百色 533000)

摘要:目的 探讨局部晚期直肠癌患者同步放化疗治疗期间全程使用全营养素对患者营养及免疫功能的影响。方法 选取2019年9月—2020年6月本院放疗科行同步放化疗直肠癌患者32例,按照队列研究方法分成观察组14例和对照组18例。观察组治疗期间全程给予全营养素肠内营养治疗,对照组治疗期间全程给予等体积的白开水肠内营养治疗。采用INBody720型号人体分析仪检测两组患者治疗前后体重、BMI及躯干肌肉含量变化;采用空腹抽血化验检测治疗前后营养血液指标、淋巴细胞亚群变化。**结果** 与治疗前相比较,治疗后两组患者BMI、躯干肌肉、血红蛋白(HGB)、血清白蛋白(Alb)等指标均有所下降,但两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与治疗前相比较,治疗后两组患者的CD45⁺淋巴细胞、CD3⁺/CD45⁺淋巴细胞、CD3⁺CD8⁺/CD45⁺Tc/Ts淋巴细胞、CD3⁺CD4⁺/CD45⁺Th淋巴细胞、CD3-CD16⁺CD56⁺/CD45⁺NK细胞等免疫细胞指标均有所下降。但与对照组比较,观察组CD45⁺淋巴细胞、CD3⁺/CD45⁺淋巴细胞、CD3⁺CD4⁺/CD45⁺Th细胞差值优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而CD3⁺CD8⁺/CD45⁺Tc/Ts淋巴细胞、Th/Tc比值、CD3-CD16⁺CD56⁺/CD45⁺NK细胞等指标,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 局部晚期直肠癌患者放化疗期间给予全营养素口服肠内营养治疗可以一定程度改善免疫功能。

关键词:局部晚期直肠癌;同步放化疗;全营养素;营养治疗;免疫功能

中图分类号:R735.3⁺7 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2021)03-0359-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.03.014

Effects of total nutrients on the nutrition and immune functions in patients with locally advanced rectal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy

Liu Dongming¹, Zhao Peizhu¹, Liu Jiabi², Wu Wenxue³, Li Rongqing¹

- (1. Department of Radiotherapy, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China; 2. Oncological Radiotherapy Centre, The People's Hospital of Wenshan Prefecture, Wenshan 663099, Yunnan, China; 3. School of Basic Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guanxi, China)

Abstract: **Objective** To explore the effects of total nutrients on the nutrition and immune functions in patients with locally advanced rectal cancer treated with concurrent chemoradiotherapy. **Methods** We selected thirty-two patients with rectal cancer who received concurrent chemoradiotherapy in the Radiotherapy Department of the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University from September 2019 to June 2020. They were divided into an observation group ($n = 14$) and a control group ($n = 18$) by cohort study. The ob-

基金项目:云南省高校精准放疗科技创新团队(云教发[2020]102号 K1322113)

第一作者简介:刘东明(1992—),男,在读硕士研究生,研究方向:肿瘤营养治疗,E-mail:436030257@qq.com

通讯作者简介:李荣清(1967—),男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,研究方向:肿瘤精准放射治疗,E-mail:lrxmql@

ervation group received total nutrients for enteral nutrition during chemoradiotherapy, and the control group received equal volume of plain boiled water for enteral nutrition. The INBody720 human body analyzer was used to detect the body weight, BMI and trunk muscle content of two groups before and after treatment. Fasting blood samples were used to detect the changes of nutrient blood indexes and changes of lymphocyte subsets before and after treatment. **Results** After treatment, in comparison with those before treatment, the BMI, trunk muscle, hemoglobin (HGB), serum albumin (Alb) and other indexes decreased in both groups, but there was no statistically significant difference between two groups ($P > 0.05$). In comparison with those before treatment, both groups had decreased $CD45^+$ lymphocytes, $CD3^+/CD45^+$ lymphocytes, $CD3^+ CD8^+/CD45^+$ Tc/Ts lymphocytes, $CD3^+ CD4^+/CD45^+$ Th lymphocytes, $CD3-CD16^+ CD56^+/CD45^+$ NK cells and other immune cell indexes. But compared with the control group, the observation group had better difference values of $CD45^+$ lymphocytes, $CD3^+/CD45^+$ lymphocytes, and $CD3^+ CD4^+/CD45^+$ Ts cells, showing significant differences ($P < 0.05$). There was no difference in $CD3^+ CD8^+/CD45^+$ Tc/Th lymphocytes, Th/Tc ratio, $CD3-CD16^+ CD56^+/CD45^+$ NK cells and other indicators between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Oral total nutrients for enteral nutrition during radiotherapy and chemotherapy in locally advanced rectal cancer patients can improve the patients' immune function to a certain extent.

Key words: locally advanced rectal cancer; concurrent chemoradiotherapy; total nutrients; nutritional therapy; immune function

随着饮食结构的改变,直肠癌患病率逐渐升高。2020年世界卫生组织研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)发布的最新癌症数据指出目前全球新发肿瘤人数为1930万例,中国新发癌症429万例,约占全球22.23%,位居全球第一^[1]。而最新数据显示,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)位居全球发病率第三,死亡人数排第二。术前新辅助放化疗是局部晚期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)标准治疗策略,局部晚期直肠癌Ⅱ~Ⅲ期包括有T3~4aN0M0、T1~4aN1至T1~2bM0等,但直肠癌放化疗会降低患者免疫功能,免疫功能的低下会影响患者的治疗效果及预后^[2-4]。因此,寻找一种既可提高患者免疫功能而不影响其同步放化疗治疗的方法是目前局部晚期直肠癌治疗过程中的一个关键点。鉴于此,本次研究通过一项临床试验,给予进行同步放化疗的局部晚期直肠癌患者全营养素口服肠内营养治疗,通过观察免疫等指标探讨局部晚期直肠癌患者同步放化疗治疗期间全程使用全营养素对患者营养状况和免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年9月—2020年6月就诊于昆明医科大学第一附属医院放疗科的患者作为研究对象,自愿参与本研究的32例直肠癌患者。纳入标准:①同一标本经我院病理科两名高级职称病理医师同时确定病理组织为直肠癌;②临床诊断肿瘤的分期指南采用UICC/AJCC TNM分期系统(2017年第8版)来诊断和分期,诊断结果为局部晚期(TNM分期Ⅱ~Ⅲ期)的直肠癌患者;③年龄在18~80岁,无放射治疗及化疗禁忌证;④接受术前同步放化疗患者;⑤营

养及体能标准满足NRS-2002 ≥ 3 分,且PG-SGA ≥ 4 分,KPS评分 ≥ 70 分。排除标准:①肠道功能严重受损;②孕期妇女;③经药物治疗无法控制的内分泌系统疾病;④自身免疫系统疾病的患者;⑤再程放疗患者;⑥未行其他特殊的营养支持治疗;⑦治疗期间患者无感染。

1.2 方法

1.2.1 放疗方案 放射治疗采用IMRT技术,机器为医科达Synergy或TOMO直线加速器,6~10 mV能量高能X线。PGTV 50Gy/25F,每天1次,1周5次,共5周。靶区由放疗科两名高级职称放疗医师勾画审核通过执行,物理计划由放疗科物理计划室两名高级职称放射物理技师专家设计,经DVH评估及治疗前验证可行,治疗前给予图像配准。

1.2.2 同步化疗 方案中局部晚期直肠癌的患者,同步放疗期间,化疗方案给予单药化疗,口服卡培他滨825 mg/m²,周一至周五,早晚各1次,饭后30 min后服用。

1.2.3 营养治疗方案 观察组给予全程肠内营养治疗及营养宣教,全营养素肠内营养制剂[每立健™(MEAL-KLIN)香港美亚医药集团控股有限公司免费向患者提供]加入30~38℃温水冲泡服用,每次1袋,每天3次,直到放化疗结束。对照组给常规营养宣教及给予等体积等次数的白开水肠内营养治疗。两组患者每天给予20~30千卡路里/(千克·天)基本能量摄入,每天经口摄入食物种类相同。

1.2.4 指标采集 体重、IBM、躯干肌肉含量指标均采用INBody720型号人体分析仪测量,要求患者清晨排便,空腹,去除外套及鞋,同步放化疗前及放疗结束

后各采集1次。患者早晨空腹,由我科护师对患者进行采血工作,采集血红蛋白、血清白蛋白、淋巴细胞亚群血液样本送至我院检验科,由医院检验医师进行检测。放疗开始时进行1次采血,放疗完全结束时进行第2次采血。

1.3 观察指标 对比患者治疗前后营养指标: BMI、躯干肌肉含量、血红蛋白、血小板、白蛋白;免疫功能指标:淋巴细胞亚群 CD45⁺淋巴细胞、CD3⁺/CD45⁺ T淋巴细胞、CD3⁺ CD8⁺/CD45 Tc/Ts(细胞毒/抑制性 T 细胞)细胞、CD3⁺ CD4⁺/CD45⁺ Th 细胞、CD3-CD16⁺ CD56⁺/CD45⁺ NK 细胞、Th/Ts 比值(表1及表2出现的相关指标数值均是治疗后减去治疗之前的差值得来)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 版的统计软件对数据进行处理及分析。数据进行正态分布检验,如果正态分布($P > 0.05$),则进行 t 检验;如果不满足正态分布($P < 0.05$)且属于同一变量前后差异比较,则行秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况 共入组我科局部晚期直肠癌患者为32例,用队列研究方法分成观察组及对照组,观察组($n=14$)男女组成比为4:3;对照组($n=18$)男女构

成比为5:4,两组男女比例差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组年龄范围34~80岁,平均年龄(53.92±11.48)岁;对照组年龄范围42~69岁,平均年龄(60.11±9.45)岁,两组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组体重范围40~80 kg,平均体重(58.12±10.80) kg;对照组体重范围46~73 kg,平均体重(59.23±7.17) kg,两组体重差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组 BMI 范围16~27 kg/m²,平均值(21.73±3.08) kg/m²;对照组 BMI 范围18~28 kg/m²,平均值(23.09±2.86) kg/m²,两组 BMI 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 全营养素治疗情况 观察组:14例患者均给予每立健口服治疗,2人频发恶心、呕吐,余下患者按时足量完成治疗。对照组:18例患者均给予营养宣教,普通饮食,均按要求完成。两组患者完成每天摄入20~30千卡路里/(千克·天)基本能量,且摄入食物种类相同。

2.3 营养指标 与治疗前相比较,治疗后两组患者 BMI、躯干肌肉、血红蛋白(HGB)、血清白蛋白(Alb)等指标均有所下降,但两组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 放疗化疗结束与放疗化疗前营养指标差值比较

组别	<i>n</i>	BMI/(kg·m ⁻²)	躯干肌肉/kg	血红蛋白/(g·L ⁻¹)	血清白蛋白/(g·L ⁻¹)
观察组	14	-0.15±1.60	-0.49±0.73	-8.29±14.29	-1.06±4.49
对照组	18	-0.58±0.67	-0.69±0.58	-13.83±17.68	-3.60±5.73
<i>t</i>		1.042	0.632	0.955	1.365
<i>P</i>		0.306	0.532	0.347	0.182

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.4 免疫功能 由表2可知,与治疗前相比较,治疗后两组患者的 CD45⁺淋巴细胞、CD3⁺/CD45⁺ T 淋巴细胞、CD3⁺ CD8⁺/CD45 Tc/Ts 淋巴细胞、CD3⁺ CD4⁺/CD45⁺ Th 淋巴细胞、CD3-CD16⁺ CD56⁺/CD45⁺ NK 细胞等免疫细胞指标均有所下降。但与对照组比较,试验 CD45⁺淋巴细胞、CD3⁺/CD45⁺ T 淋

巴细胞、CD3⁺ CD4⁺/CD45⁺ Th 细胞差值优于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而 CD3⁺ CD8⁺/CD45 Tc/Ts 淋巴细胞、Th/Tc 比值、CD3-CD16⁺ CD56⁺/CD45⁺ NK 细胞等指标,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 放疗化疗结束与放疗化疗前免疫细胞差值比较

组别	CD45 ⁺ 淋巴 细胞(个/微升)	CD3 ⁺ /CD45 ⁺ T 淋巴细胞(个/微升)	CD3 ⁺ CD8 ⁺ /CD45 Tc/ Ts 淋巴细胞(个/微升)	CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD45 +Th 淋巴细胞(个/微升)	Th/Tc 比值	CD3-CD16 ⁺ CD56 ⁺ / CD45 ⁺ NK 细胞(个/微升)
观察组	-898.00 (-1117.75~-617.50)	-619.50 (-769.25~-396.00)	-258.50 (-423.50~-194.50)	-293.00 (-340.50~-219.50)	0.13 (-0.13~0.99)	-143.14±105.78
对照组	-1203.00 (-1643.50~-866.50)	-768.00 (-1161.75~-602.25)	-291.50 (-427.75~-195.50)	-399.00 (-695.25~-321.50)	0.32 (-0.05~1.05)	-253.00±195.55
<i>Z/t</i>	-2.203	-2.013	-0.342	-2.697	-0.494	1.893
<i>P</i>	0.028	0.044	0.732	0.007	0.621	0.068

注:表内正态分布计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资料数据以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。

3 讨论

随着恶性肿瘤发病率的增高,每年直肠肿瘤新发病人数量屡创新高。营养不良在恶性肿瘤患者中发生率高,在我国恶性消化道肿瘤营养不良发生率可高达79.4%以上^[5],周俊等^[6]进行的消化道恶性肿瘤临床营养试验中得出98.22%的人需要营养干预,57.68%的患者在治疗期间急需营养治疗。局部晚期直肠癌主要采用同步放化疗模式治疗,放化疗会导致消化道功能受影响,以及抑制免疫功能。营养不良会导致死亡,降低生存期,增加肿瘤复发,降低治疗耐受,而免疫低下会导致放化疗效果降低,增加感染风险,延长住院时间,缩短终末生存期。

放射治疗(radio therapy),简称放疗,是利用电离辐射杀伤恶性肿瘤细胞的一种临床治疗方式,是肿瘤治疗最重要的手段之一,其在治疗贡献率为40%^[7]。

辐射影响生物的方式主要是通过电离辐射的直接作用或间接作用导致脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)损伤。通过对电离辐射照射后的细胞DNA检测可发现碱基损伤、单链断裂(single-strand break, SSB)、双链断裂(double-strand break, DSB)和DNA-蛋白交联。辐射对DNA的损伤中以DNA-DSB最为致命^[8]。免疫细胞更新较快对辐射的敏感性与恶性肿瘤细胞有相似之处,所以免疫功能容易受到放疗的影响。化学药物治疗,简称化疗(chemotherapy),狭义上是指用药物的细胞毒性来抑制或杀灭肿瘤恶性细胞的治疗方法。化疗在肿瘤治疗中贡献率为11%,是肿瘤患者全身治疗的主要方式。因为免疫细胞也属于快速更新的细胞,所以同样也易受化疗药物的影响,进而导致免疫功能低下。徐红^[9]研究结果显示肿瘤患者化疗早期CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺CD28⁺和CD8⁺CD28⁺T淋巴细胞迅速减少呈免疫抑制状态。放化疗均可导致免疫细胞的减少,导致免疫功能低下,免疫低下易导致感染,中断治疗,导致放化疗效果降低,影响患者终末生存期。

在营养治疗中,我们常用到BMI、肌肉含量、HGB、Alb等指标判断患者的营养状况。许多研究发现BMI、肌肉被证实作为晚期LARC的营养不良指标,且与营养不良密切相关^[10-11]。然而,我们的试验发现,局部晚期直肠癌同步放化疗患者治疗前后BMI、肌肉总体减少但两组患者变化无明显差异,这与贺艳玲等^[12]研究结果相同,可能与患者化疗药物、自身体质、耐受程度及生活习惯不同有关。HGB具有运送氧气的作用,可以改善肿瘤缺氧微环境,增加治疗敏感性。贫血是结直肠癌中常见的症状,且发生率高。本试验发现直肠癌患者治疗前后HGB虽然有减少,但两组对照无明显差异,这与贺艳玲等^[12]和Kwon HY等^[13]

结直肠癌研究中结果不相符合,可能本试验患者均为LARC相对结肠癌患者出血少有关,所以HGB差值无明显差异。Alb因与营养状况及疾病进展密切相关,所以常作为衡量营养状况及疾病进程的指标,也是治疗预后独立因素之一。疾病恶化和体重丢失过多患者中Alb会明显减少。Alb水平可以预判结直肠癌患者的预后及生存^[14]。郝清源^[15]分析研究得出,给予营养治疗的患者Alb虽有减少但比起未营养治疗的患者来说有显著改善。张丽莉等^[16]的研究发现口服营养补充同步放化疗后的患者Alb、HGB总体减少,观察组与对照组差异明显,且有统计学意义。通过本次试验,观察组患者与对照组Alb都有减少但无明显差异,可能原因是观察组多数人对全营养素不耐受,导致营养治疗中断导致。

免疫功能指标之一的淋巴亚群细胞主要包括CD3⁺T淋巴细胞、CD8⁺Tc/Ts(细胞毒/抑制性T细胞)淋巴细胞、CD4⁺Th淋巴细胞及NK细胞。CD3⁺T淋巴细胞在抗肿瘤免疫中起到非常重要的作用,杀伤肿瘤细胞不需要识别抗原,其释放的细胞毒性可直接杀伤肿瘤细胞。CD3⁺T细胞还起到抑制肿瘤细胞转移,且与晚期LARC的DFS预后呈正相关,所以CD3⁺T淋巴细胞预判LARC预后^[17-18]。CD8⁺细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocytes, CTLs)是CD3⁺T淋巴细胞活化后的产物,通过释放干扰素 γ (IFN- γ)和识别MHC I抑制或直接杀伤肿瘤细胞。一些研究发现CD8⁺T淋巴细胞介入LARC抗肿瘤过程,且CD8⁺T细胞数量多的LARC患者预后更好^[19-21]。CD4⁺Th淋巴细胞、NK细胞同CD8⁺T淋巴细胞一样通过分泌IFN- γ 诱发细胞毒性抑制肿瘤细胞,另外CD4⁺Th淋巴细胞与CRC低复发率相关^[22]。有研究发现给予营养治疗组CD3⁺、CD8⁺T等淋巴细胞数量多于对照组,而CD3⁺、CD8⁺T细胞、NK淋巴细胞增多有利于形成细胞因子诱导杀伤肿瘤细胞^[23-24]。李淑敏^[25]对85例肿瘤患者进行护理营养研究发现,观察组给予营养护理后CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞数量明显优于对照组。另外一项目肠内营养干预消化道肿瘤试验发现营养治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺结果显著优于对照组^[26]。

全营养素中的免疫营养素是提高机体免疫的一类物质,主要有精氨酸、核苷酸和Omega-3脂肪酸、不饱和脂肪酸、维生素C、维生素D、维生素E、锌、硒等。在免疫营养治疗中起到改善肿瘤患者营养状况、调节机体免疫进而减少感染、提高肿瘤治疗效果^[27]。然而,对比我们的试验发现,CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞在营养观察组中明显优于对照组,同其他试验结果相同,然而CD8⁺Tc/Ts和NK细胞数量,Th/Tc比值没有明显

差异,可与营养治疗时间短、用药差异及患者自身有关。

综上所述,全营养素虽然没有明显改善局部晚期直肠癌同步放化疗患者营养指标,但可以一定程度上增强免疫功能,所以在今后局部晚期直肠癌同步放化疗中值得推广及应用。

参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Alderdice M, Dunne PD, Cole AJ, et al. Natural killer-like signature observed post therapy in locally advanced rectal cancer is a determinant of pathological response and improved survival[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(9): 1287-1298.
- [3] 陈若. 局部进展期直肠癌围放疗期外周血免疫功能及营养状况指标变化的临床观察性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2020.
- [4] 黄文鹏, 巫佳明, 刘桂, 等. 术前区域动脉化疗联合全身化疗治疗局部晚期直肠癌的 II 期临床研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2021, 43(1): 71-75.
- [5] Song CH, Cao JJ, Zhang F, et al. Nutritional Risk Assessment by Scored Patient-Generated Subjective Global Assessment Associated with Demographic Characteristics in 23, 904 Common Malignant Tumors Patients [J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(1): 50-60.
- [6] 周俊, 钟君, 付双林, 等. 消化道恶性肿瘤患者临床营养状况及相关因素分析[J]. *中国食物与营养*, 2019, 25(11): 76-79.
- [7] Bentzen SM, Heeren G, Cottier B, et al. Towards evidence-based guidelines for radiotherapy infrastructure and staffing needs in Europe: the ESTRO QUARTS project [J]. *Radiother Oncol*, 2005, 75(3): 355-365.
- [8] Eric J. Hall, Amato J. Giaccia. 放射生物学 [M]. 7 版. 北京: 科学出版社, 2015: 8-76.
- [9] 徐红. 静脉化疗对晚期消化道肿瘤患者细胞免疫功能影响的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2006.
- [10] Morishima T, Sato A, Nakata K, et al. Geriatric assessment domains to predict overall survival in older cancer patients: An analysis of functional status, comorbidities, and nutritional status as prognostic factors [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(16): 5839-5850.
- [11] Lin JZ, Peng JH, Qdaisat A, et al. Severe weight loss during preoperative chemoradiotherapy compromises survival outcome for patients with locally advanced rectal cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016, 142(12): 2551-2560.
- [12] 贺艳玲, 蔡华, 张军玲, 等. 晚期结直肠癌营养指标与化疗预后的相关性分析[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(3): 295-300.
- [13] Kwon HY, Kim BR, Kim YW. Association of preoperative anemia and perioperative allogenic red blood cell transfusion with oncologic outcomes in patients with nonmetastatic colorectal cancer [J]. *Curr Oncol*, 2019, 26(3): e357-e366.
- [14] 沈小钢, 郭志义, 周晓刚. 血清前白蛋白与结肠癌患者预后的关系研究 [J]. *西南医科大学学报*, 2017, 40(3): 292-295.
- [15] 郝清源. 个体化营养支持治疗对肿瘤患者营养状态及预后的影响分析 [J]. *中国医学工程*, 2019, 27(12): 47-50.
- [16] 张丽莉, 何森, 何迎盈, 等. 口服营养补充对头颈部肿瘤同步放化疗期间营养状况及毒副反应的影响 [J]. *肿瘤预防与治疗*, 2020, 33(10): 858-864.
- [17] Yang R, Cheng SJ, Luo N, et al. Distinct epigenetic features of tumor-reactive CD8⁺ T cells in colorectal cancer patients revealed by genome-wide DNA methylation analysis [J]. *Genome Biol*, 2019, 21(1): 2.
- [18] Meraviglia S, Lo Presti E, Tosolini M, et al. Distinctive features of tumor-infiltrating $\gamma\delta$ T lymphocytes in human colorectal cancer [J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(10): e1347742.
- [19] Kim PS, Ahmed R. Features of responding T cells in cancer and chronic infection [J]. *Curr Opin Immunol*, 2010, 22(2): 223-230.
- [20] Kim Y, Bae JM, Li G, et al. Image analyzer-based assessment of tumor-infiltrating T cell subsets and their prognostic values in colorectal carcinomas [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0122183.
- [21] Baker K, Zlobec I, Tornillo L, et al. Differential significance of tumour infiltrating lymphocytes in sporadic mismatch repair deficient versus proficient colorectal cancers: a potential role for dysregulation of the transforming growth factor-beta pathway [J]. *Eur J Cancer*, 2007, 43(3): 624-631.
- [22] De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, et al. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth [J]. *Oncogene*, 2015, 34(27): 3493-3503.
- [23] Sunpaweravong S, Puttawibul P, Ruangsri S, et al. Randomized study of antiinflammatory and immune-modulatory effects of enteral immunonutrition during concurrent chemoradiotherapy for esophageal cancer [J]. *Nutr Cancer*, 2014, 66(1): 1-5.
- [24] 程民, 陈稳, 毛菊, 等. 细胞因子诱导的杀伤细胞基本特性及抗肿瘤效应研究 [J]. *中国临床保健杂志*, 2014, 17(3): 280-283, 337.
- [25] 李淑敏. 基于奥马哈系统的饮食护理对食管癌患者免疫及营养状况的影响 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2020, 42(6): 476-477.
- [26] 封育瑾, 毛春英, 金辉, 等. 强化肠内营养干预对化疗过程中消化道肿瘤患者营养指标及 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. *现代实用医学*, 2018, 30(5): 601-602, 606.
- [27] 崔久崑, 卓文磊, 黄岚, 等. 肿瘤免疫营养治疗指南 [J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(2): 160-168.

收稿日期: 2021-04-03; 修回日期: 2021-05-13