

免疫营养素临床应用专家共识

中国健康管理协会临床营养与健康分会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年医学学会

【关键词】 免疫营养素; 共识

【中图分类号】 R15

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2023.11.171

20 世纪 80 年代以来, 免疫营养有了很大的创新和进步。有证据显示, 在不同疾病和分期补充不同种类的免疫营养素对机体代谢和炎症反应都能起到调节作用, 影响到患者临床结局和预后。但目前各种免疫营养素如谷氨酰胺、 ω -3 多不饱和脂肪酸、精氨酸、某些维生素等对患者临床预后影响的研究结论尚未达成一致, 有的临床研究发现免疫营养素对患者的预后有积极作用, 但也有研究发现免疫营养素对患者的预后无明显改善, 甚至会产生明显的不利影响。这可能是因为免疫营养素的剂量、干预时间、营养素间的协同作用以及各项研究纳入个体差异等因素导致。因此, 目前免疫营养素的临床应用仍存在一定的争议。

本共识旨在通过循证医学证据回顾, 从有效性、安全性、成本效益比等方面分析, 确定免疫营养素的具体作用机制、最佳给予时间和方式及各营养素在不同疾病或同一疾病的不同时期的最优化配比, 更好地指导临床营养支持实践工作的开展, 促进营养治疗的规范化应用, 使患者获益。

1 蛋白质及氨基酸类

1.1 乳铁蛋白和乳清蛋白

乳铁蛋白 (lactoferrin, LF) 是一种具有多种生理活性的天然蛋白质, 属于铁结合糖蛋白转铁蛋白家族的成员, 是哺乳动物先天免疫的关键组成部分, 具有调节免疫功能、抗微生物繁殖、调节铁吸收、促进肠道细胞增殖分化以及调节胃肠道菌群等多种生物学功能。

新生儿败血症是威胁新生儿生命的重大疾病, 根据发病时间, 新生儿败血症分为早发败血症 (early-onset sepsis, EOS) 及晚发/迟发败血症 (late-onset sepsis, LOS), 早产和 (或) 低出生体重

儿是 EOS 和 LOS 首要的危险因素^[1]。Razak 等^[2]对 10 项随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究进行荟萃分析, 结果显示, 补充 LF 显著降低了所有 LOS 的发生风险。一项纳入 12 项 RCT 研究的荟萃分析^[3]也证明, 肠内营养 (enteral nutrition, EN) 补充 LF 降低疑似或确诊 LOS 的发生风险, 缩短住院时间, 在纳入的研究中, 未见 LF 相关的不良反应; 该研究还显示, 经 EN 同时补充 LF 和益生菌能降低 LOS 的发生风险。然而对于营养良好和健康的新生儿, 在配方奶粉中加入 LF 没有观察到对感染性疾病发病率的临床相关影响^[4]。

乳清蛋白 (whey protein, WP) 是指溶解分散在乳清中的蛋白, 约占乳蛋白质的 18%~20%, 占牛奶总含量的 0.7%, 其中包含 β 乳球蛋白、 α 乳白蛋白、免疫球蛋白、LF 等多种活性蛋白成分, 这些成分被证实在调节人体免疫功能方面发挥着不可忽视的作用。Bumrungpert 等^[5]报道肿瘤化疗患者口服 40 g/d 的 WP 分离物加锌和硒 12 周后, 与对照组相比, 其白蛋白 (albumin, ALB)、免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) G 及谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 水平显著增加, 营养状况评分显著改善。沈颖等^[6]也发现, 存在轻到中度营养不良的恶性肿瘤患者, 在化疗期间应用整蛋白纤维型肠内营养混悬液联合 WP 制剂能提高其免疫指标 IgG、IgM 及 IgA 等的水平。解芳^[7]最近的研究显示, 在满足肿瘤患者 80% 能量需求的情况下, WP 联合 EN 营养制剂可改善肿瘤化疗患者营养状态, 提高其免疫力, 降低不良反应。

在衰老过程中, 免疫系统变得失调, 表现为免疫衰老和炎症, 而在免疫衰老中, 先天性和适应性免疫系统均失调。WP/LF 的补充对老年人具有调节 T 细胞活化和改善炎症反应等免疫调节作用。如 van Splunter 等^[8]发现, 补充 LF 能够增强老年妇

收稿日期: 2023-06-06; 接受日期: 2023-07-16

基金项目: 军保委保健专项重点项目 (22BJZ20)

通信作者: 刘英华, E-mail: liuyinghua77@163.com

女浆细胞样树突状细胞中 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 介导的抗病毒反应。WP 能够增强健康老年人对肺炎球菌疫苗的血清反应:与对照组相比,WP 干预组对 14 种细菌中的 12 种都表现出更高的血清反应能力,具有更高的抗体水平^[9]。关于 LF 补充时机,有研究将其分别与餐前和餐后的胃液混合孵育,色谱结果显示,LF 几乎完全被餐后的胃液消化,而未被餐前的胃液消化。进餐时胃液中的活性蛋白酶可能水解了 LF,而导致其失去生物活性,因此建议餐前补充 LF^[10]。

【推荐意见】

I:早产儿补充 LF 能够降低败血症发生风险,改善临床结局,对于营养良好和健康的新生儿补充 LF 不带来额外的益处。

II:WP 补充剂能够改善肿瘤患者免疫功能,升高 GSH 水平。

III:WP/LF 补充剂有助于增强老年人的免疫反应,改善炎症反应。

IV:建议餐前补充 LF。

1.2 精氨酸

精氨酸 (arginine, Arg) 为条件必需氨基酸或半必需氨基酸,在应激、创伤或快速生长等状态下,机体对精氨酸的需求大大增加,仅靠自身合成不能满足生理代谢的需求。Arg 除具有一般氨基酸的营养功能外,还作为机体内一氧化氮 (nitric oxide, NO) 信号分子的前体而衍生出许多重要的生物学功能,这些功能与机体免疫功能密切相关。

机体经受严重创伤或手术后多伴有严重免疫功能紊乱,EN 补充 20 g/d 的 Arg 可显著增强机体免疫,降低患者的感染率和病死率,缩短患者住院时间^[11]。重度创伤患者术后补充 Arg 20 g/d 或 30 g/d,其体液免疫、细胞免疫 (除 CD8⁺ 降低外) 等指标均显著升高,感染发生率显著降低,且以补充 Arg 30 g/d 患者的体液免疫指标升高更显著^[12,13]。骨创伤危重患者补充 Arg 可显著增加血清总蛋白、ALB 等营养指标以及血清 IgA、IgG、IgE 等免疫指标的水平,进而显著降低创口感染率和缩短住院时间^[13]。补充 0.4 g/(kg·d) 的 Arg 能够降低严重烧伤患者体内炎症反应以及脓毒症的发病率^[14,15]。

另一方面,针对肿瘤患者,有研究报道:肿瘤患者术前采用 20~30 g/d 的 Arg,其营养状态、血清 ALB 水平、总淋巴细胞计数 (CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺) 均有显著的改善^[16-25]。另有研究显示:术前 EN 连续 7 d 使用 20~30 g/d 的 Arg 制剂,可显著降低肿瘤患者术后感染发生率,缩短住院时间^[22,23]。

Arg 作为免疫营养物质,通过调控 T 细胞和骨髓抑制细胞而发挥增强免疫功能的作用;鱼油则可

通过调控免疫细胞分泌炎症因子的种类和数量而降低全身炎症反应。有研究表明,二者的联合治疗效果更佳^[16-21]。此外,有研究表明:术前 EN 给予 Arg 联合鱼油、核苷酸及谷氨酰胺等组合的免疫营养物质,可通过调节免疫系统的活性,增强机体抵抗力和耐受力,而减少感染等并发症的发生率^[17,19-21]。

但是,针对 Arg 的营养治疗与机体免疫功能关系的研究,有个别报道显示会增加危重症患者的死亡率。因此,临床应用时需根据病情综合考虑^[26,27]。

【推荐意见】

I:Arg 对严重创 (烧) 伤、围手术期患者的免疫功能有增强作用,且可显著降低重度烧伤患者脓毒症的发病率。胃肠功能健全时,首选 EN,且添加 Arg 30 g/d,连用 14 d 效果最佳。但需同时注意,相较于标准配方制剂,Arg 强化的 EN 制剂有可能增加危重症患者的死亡风险,临床应用时需根据病情综合考虑。

II:通过 EN 补充 Arg 可显著改善肿瘤患者机体的免疫功能,减少感染发生率和缩短住院时间。口服及 EN 使用 Arg 推荐剂量为 20~30 g/d,其中 30 g/d 效果更佳,联合鱼油、谷氨酰胺和核苷酸等可显著增强其临床获益。

1.3 谷氨酰胺

谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 具有改善免疫功能、促进蛋白质合成、保护肠道功能等作用,对调节肠道免疫功能和细胞免疫功能有重要作用。正常人群中,血浆 Gln 水平在 500~900 μmol/L^[28]。严重烧伤及重症患者因为全身炎症反应等应激因素,Gln 通常被大量消耗,血浆 Gln 水平较低,因此其血浆 Gln 浓度被认为是一项关于预后的独立预测因子^[29,30]。

严重烧伤中持续的代谢紊乱可加重器官损伤,抑制组织修复,导致不良结局,而通过补充 Gln 等免疫营养物质,可调控细胞代谢,维护器官功能,改善患者预后。van Zanten 等^[31]的荟萃分析中烧伤亚组的数据显示,EN 给予 Gln 可降低死亡率,并显著缩短住院时间。娄家祺等^[32]研究胰岛素强化治疗联合 Gln 对重度烧伤患者营养代谢、炎症反应及血流动力学的影响,结果提示 Gln 联合胰岛素强化治疗可改善严重烧伤患者高代谢,减少内源性营养物质的分解和消耗,帮助肠黏膜维持稳定,避免细菌移位、肠毒素进入血液循环。卢浩等^[33]对 17 项 RCT 研究进行了荟萃分析,发现 EN 途径补充 Gln 后,重型颅脑损伤患者的 ALB 及 IgG 水平均提高,降低了腹泻发生率,促进了神经功能恢复。老年危重患者采用 EN 联合 Gln 补充,改善了肠屏障功能,促进蛋白质合成。此外,EN 中补充 Gln,在肿瘤放化疗

过程中扮演着预防和削弱副反应的角色。Chitapanarux 等^[34]在关于 Gln 等免疫营养物质应用于肿瘤同步放化疗的研究结果显示,服用 Gln 等免疫营养物质的患者严重血液学毒性的发生率显著降低。

另外,在肠外营养(parenteral nutrition, PN)中补充 Gln,可有效改善患者的营养状态,在围术期、严重烧伤等疾病特定状态下,可以改善机体氮平衡,维护肠屏障和免疫功能,继而改善患者的临床结局。王俊平等^[35]选取重症监护病房(intensive care unit, ICU)中的重症颅脑损伤患者进行对照研究,干预组给予强化 Gln 的 PN 治疗,对照组给予标准的 PN 治疗。两周后发现,干预组铁蛋白(ferritin, TFN)、ALB 和体质量的改善情况明显优于对照组,且干预组患者接受治疗后 CD4⁺、CD8⁺ 及 IgG 水平较治疗前明显升高。Yue 等^[36]对 16 项 RCT 研究进行了荟萃分析,比较 Gln 强化的 PN 和标准 PN 对接受腹部手术患者预后的影响,结果显示围手术期 Gln 强化的 PN 较标准 PN 更能缩短住院时间,降低术后感染发生率。但是,从 Gln 的摄入、利用和转化过程看,经 EN 补充更符合 Gln 生理代谢途径,且应重视胃酸对 Gln 稳定性的影响。在高于 pH 3.0 的环境中 Gln 非常稳定,如果胃液酸度过高会导致 Gln 快速分解,因此在口服或通过胃管给予 Gln 时要避免空腹给药,通过幽门后置管给药效果更好^[37]。

关于 Gln 应用的时机和剂量,针对围手术期患者的研究较多,而且大量研究证实,应该早期补充 Gln。罗雯等^[38]研究胃肠肿瘤手术患者 Gln 强化 PN 应用时机以及卫生经济学考量,治疗方案可分为:术前 5~7 d 应用、术后 7~8 d 应用、术前 5~7 d 和术后 7~8 d 联合应用 3 种,围手术期免疫营养支持较单纯术后早期应用能更快地恢复免疫功能,降低术后早期感染性并发症发生率^[39,40]。一项纳入了 40 例胃肠道手术患者的前瞻性 RCT 研究发现,添加丙氨酰谷氨酰胺(alanyl-glutamine, Ala-Gln)可改善术后免疫功能^[41]。多个系统评价^[39,40,42]结果显示,对于重症特别是外科大手术后患者,Gln 剂量 0.3~0.5 g/(kg·d)可减少感染并发症,减少 ICU 的住院时间和机械通气天数,降低住院死亡率。外科术后患者给予剂量达到 0.5 g/(kg·d)的 Gln 被证实能够带来临床获益。中华医学会肠外肠内营养学分会发布的《中国老年患者肠外肠内营养应用指南(2020)》推荐氨基酸或蛋白质的供给量为 1.0~1.5 g/(kg·d),Ala-Gln 双肽为 ≤0.5 g/(kg·d),按此原则计算,Ala-Gln 双肽占全部氨基酸的比例应为 20%~30%^[43]。《中国肿瘤营养治疗指南 2020》^[44]认为,腹部大手术的肿瘤患者,如需 PN,给予 Ala-Gln 可能获益,剂量为 0.2~0.5 g/(kg·d)。

需要注意的是,Gln 作为一种条件必需氨基酸,大剂量快速补充后胃肠道的耐受性较差。一项摄入不同浓度 Gln 后胃肠道反应的研究结果显示,高剂量组与低剂量组相比,特异性胃肠道症状(不适、恶心、嗝气、上消化道疼痛)更为明显^[45]。对于外源性补充 Gln 的剂量应严格把控,尤其对于危重患者需更加谨慎。2014 年的一项荟萃分析发现,虽然 Gln 能够明显降低 ICU 术后患者院内感染的发生率,但是在 PN 中补充 Gln 并未改善重症患者的住院期间病死率和 6 个月病死率^[46]。Heyland 等^[47]研究甚至发现,ICU 患者早期 24 h 内口服给予 Gln 不但不能改善患者的临床结局,甚至其 28 d 病死率和 6 个月病死率要高于对照组。还有研究发现^[48],对于 ICU 患者给予大剂量[0.70~0.78 g/(kg·d)]的 Gln 有增加死亡率的趋势,该研究中试验组患者病情危重(急性生理和慢性健康评分 II 平均 26.3 分),感染性休克患者超过 60%,且多合并多器官功能衰竭,因此盲目增加 Ala-Gln 的使用剂量是错误的。

【推荐意见】

I:当机体处于全身炎症反应、创伤及大手术等危重状态以及肿瘤放化疗等导致的肠功能损伤等特定疾病状态时,需额外补充 Gln,并应尽早补充,可改善患者临床结局。

II:Gln 补充途径一般有经 EN 和经 PN 两种方式,均安全有效,可根据患者疾病状态合理选择,也可联合应用;Gln 的 EN 补充途径更符合生理代谢过程。

III:Gln 的给药剂量需要严格把控,外源性补充 Gln 的推荐剂量是 0.3~0.5 g/(kg·d)。

IV:合并严重肝、肾功能衰竭的重症患者要谨慎补充 Gln。

1.4 支链氨基酸

支链氨基酸(branched chain amino acid, BCAA)包括亮氨酸、缬氨酸、异亮氨酸,可减少肌肉蛋白和内脏蛋白分解,促进蛋白质合成,纠正负氮平衡。BCAA 还可通过调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)等信号通路参与炎症反应、氧化应激、免疫调节和体液内分泌等。BCAA 调节免疫功能包括增加免疫细胞的燃料来源、升高机体 CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值、肠道免疫球蛋白浓度、改善先天和适应性免疫应答、促炎细胞因子和树突状细胞功能等^[49]。

胡巧织等^[50]对 7 项 RCT 研究和 8 项队列研究进行了荟萃分析,发现口服 BCAA 可降低肝癌患者 3 年和 4 年复发率,降低腹水和水肿等并发症的发生率,提高血清 ALB 水平。Chen 等^[51]研究肝癌患

者口服 BCAA 疗效的荟萃分析中也得出相同的结论。薛文鑫等^[52]对 8 项 RCT 研究和 6 项队列研究进行了荟萃分析,发现口服 BCAA 可以降低肝癌患者 3 年期和 5 年期死亡率,但对 1 年期死亡率无明显影响。Cogo 等^[53]对围手术期肿瘤患者(77%为肝癌)补充 BCAA 的疗效与安全性进行荟萃分析显示,给予 BCAA 可降低术后感染风险,降低腹水发病率,明显改善体质量,缩短住院时间。

肝硬化是多种慢性肝病的终末阶段,有效的病因治疗和并发症管理是肝硬化治疗的关键。Konstantis 等^[54]对 20 项 RCT 研究进行了荟萃分析,发现 BCAA 对肌肉量有促进作用,并可显著提高血浆 ALB 浓度,提高体质量指数(body mass index, BMI)水平,降低重症肝硬化并发症的发生率,但对脂肪量、死亡率没有明显影响。Ooi 等^[55]对补充 BCAA 对成人及儿童肝硬化疗效进行了荟萃分析,结果显示:在 4 项成人研究中,75%的研究显示对肌肉力量有积极影响,对水肿有积极作用,BCAA 组腹水和水肿发生率平均分别降低 2.3 倍和 1.8 倍,但至少 55%研究($n=5$)没有显示补充 BCAA 对肝性脑病有显著作用;在 7 项成人研究中,71%的研究显示补充 BCAA 对腹水有积极作用;儿童研究中,补充 BCAA 似乎对肝性脑病和腹水无影响。

【推荐意见】

I: 肝癌患者口服补充 BCAA 可以降低复发率以及并发症的发生率,降低远期死亡率,可能改善肝功能储备并进一步改善生活质量;肝硬化患者补充 BCAA 可以减低腹水、水肿等并发症的发生风险,提高 BMI,改善肌肉质量;围手术期给予 BCAA 对降低术后感染的发生率及并发症的发病率具有重要意义。

II: 推荐口服补充 BCAA 制剂或富含 BCAA 的 EN 制剂,每日额外补充 BCAA 11~12 g 为宜。

2 脂肪酸类

2.1 ω -3 多不饱和脂肪酸

ω -3 多不饱和脂肪酸(ω -3 polyunsaturated fatty acids, ω -3PUFAs)是人体必需的脂肪酸,在人体中不能大量合成,须从食物中获取。补充 ω -3PUFAs 作为一种治疗措施已广泛应用于临床。研究发现, ω -3PUFAs 不但可以在体内氧化供能,参与细胞结构的组成和物质代谢,还能通过多种机制调控机体的免疫反应和炎症反应,影响细胞膜的结构及某些代谢产物的变化,进而影响多种细胞功能。如可改善肺、肝脏、肠的血供和氧代谢,还可以消除多种疾病发病的危险因素,在预防和治疗心血管疾病(cardiac vascular diseases, CVD)、神经系统疾病、骨代谢疾病、胰岛素抵抗、肿瘤方面具有潜在价值。

欧洲临床营养与代谢协会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)在临床营养指南手术分册中指出^[20]:术前或围手术期摄入免疫调节物质(Arg、 ω -3PUFAs 和核苷酸)5~7 d,可降低腹部大手术后的术后并发症和住院时间,尤其是营养不良的患者似乎更受益。一项对 13 个 RCT 研究共计 892 例手术患者进行的荟萃分析显示, ω -3PUFAs 的 PN 补充在术后感染率和住院时间方面均具有显著优势^[56]。

恶液质是恶性肿瘤常见的致死因素。炎症因子在肿瘤恶液质的进展过程中起着重要作用,而 ω -3PUFAs 可以负性调节“炎症风暴”反应,同时可减少骨骼肌丢失的发生,因此在肿瘤恶液质的预防和治疗过程中 ω -3PUFAs 扮演着重要角色。中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会发布的《肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020 版)》指出:炎症反应促进恶液质的发生发展,尤其在体质量减轻的恶性肿瘤患者,炎症进程非常迅猛。具有抗炎效应的 ω -3PUFAs,在恶液质中的作用受到关注^[57]。

De van der Schueren 等^[58]评估了口服营养干预是否对恶性肿瘤化疗患者的一系列营养和临床结局产生影响,结果表明营养干预对体质量有正性影响,其中 ω -3PUFAs 的补充使患者体质量增加约 2 kg。Murphy 等^[59]对接受一线化疗的非小细胞肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)患者的研究发现,在化疗同时口服鱼油,可以减少体质量丢失,维持肌肉含量。欧洲一项 RCT 研究^[60]纳入了 40 例接受放化疗的 III 期 NSCLC 患者,发现接受含 ω -3PUFAs 口服营养补充剂的患者在生活质量参数、生理和认知功能、总体健康状况和社会功能方面优于服用安慰剂组。一项 RCT 研究^[61]观察了进展期不能接受手术治疗的 NSCLC 患者,试验组每日服用二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid, EPA)和二十二碳六烯酸(docosahexaenoic acid, DHA),对照组每日给予安慰剂,连续 66 d,结果显示,在晚期肺癌患者中,摄入 EPA 和 DHA 可以增加患者体质量,增强其抗炎、抗氧化的作用。然而,针对重症患者在使用免疫调节营养素争议较大,美国重症监护医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)和美国肠外和肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)联合发布的《成人重症患者营养支持治疗指南》中指出^[17],对于 ICU 中的大多数患者,标准的营养配方更合适且耐受性良好,在内科 ICU 环境中,与标准 EN 配方相比,免疫调节配方的使用没有显示出获益。在为重症患者选择含 ω -3PUFAs 免疫调节 EN 制剂时,临床医师必须首先确定患者是否适合使用特殊免疫调节剂^[62]。

在一项对脓毒症患者的多中心 RCT 研究中, 研究组给予含有鱼油、Arg 和核苷酸的配方, 与对照组相比, 其死亡率、菌血症的发生率和医院感染的发生率均有所降低^[63]。然而, 结果获益仅见于中度危重病患者, 这限制了这些结果对所有脓毒症患者的更广泛应用。同样, 一项对无器官功能障碍的脓症患者进行的 RCT 研究发现, 当在严重脓毒症早期给予含有 ω -3PUFAs 的免疫增强 EN 配方, 可减少器官功能障碍的发展, 尽管它并没有改善死亡率或 LOS^[64]。然而, 最近一项比较免疫调节配方与标准 EN 的 RCT 研究, 免疫调节配方未能在内科 ICU 患者中显示出明显临床受益^[65]。

ESPEN 指南指出^[66], 不应常规给予高剂量富含 ω -3PUFAs 的 EN 配方, 可以为接受 PN 的患者提供富含 EPA 和 DHA 的脂质乳剂, 可将富含 ω -3PUFAs 的 PN 和 EN 用于危重患者。这些脂质乳剂通过降低甘油三酯浓度、炎症标志物和肝酶, 对身体功能产生积极影响, 从而改善患者的发病率和死亡率。

【推荐意见】

I: 对于 ICU 患者, 不推荐常规使用 ω -3PUFAs。

II: 对于围手术期患者, 可常规给予富含 ω -3PUFAs 的特定营养配方, 有助于降低术后并发症发生率, 从而缩短住院时间。

III: 对于肿瘤患者, ω -3PUFAs 可改善恶液质、降低炎症因子等, 并可提高肿瘤细胞对抗肿瘤药物的反应, 减轻抗肿瘤相关药物的毒性, 改善肿瘤患者的生活质量和身体状态。

2.2 共轭亚油酸

共轭亚油酸 (conjugated linoleic acid, CLA) 是亚油酸的所有立体和位置异构体混合物的总称, 可以看作是亚油酸的次生物, 具有一定抗肿瘤、抗氧化、抗突变、抗菌、降低人体胆固醇、抗动脉粥样硬化、提高免疫力、提高骨骼密度、防治糖尿病及促进生长等生理功能, 是一种具有潜力的免疫营养物质。

Aryaeian 等^[67]报告的 RCT 研究显示, CLA 可显著改善类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者的病情, 与安慰剂相比, 补充 2.5 g/d 的 CLA 持续 12 周后, 疾病活动评分、疼痛和晨僵发生率显著降低; 与基线相比, 红细胞沉降率水平显著低于对照组。

McGowan 等^[68]对 I ~ III 期乳腺癌的女性进行临床试验, 在术前 10 d 开始接受 7.5 g/d 的 CLA 治疗, 结果显示, 甲状腺激素诱导肝蛋白表达评分降低, 伴随着肿瘤增殖标志物 Ki-67 的增殖指数下降。Larsson 等^[69]对 708 名女性进行持续 14.8 年的队列研究发现, 随着 CLA 的摄入量增加可以降低结直肠癌发病率。Mohammadzadeh 等^[70]对 II ~ III 期直肠癌患

者进行持续 6 周的 3 g/d 的 CLA 干预, 结果显示, CLA 可显著降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、高敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP-9), 并减轻炎症, 减少血管生成和肿瘤侵袭。

MacRedmond 等^[71]对超重哮喘患者进行持续 12 周的 RCT 研究发现, CLA 组 (4.5 g/d) 气道高反应性较基线显著降低; 与安慰剂组相比, CLA 组的体质量和 BMI 显著降低, 这与瘦素/脂联素比率的降低有关。Turpeinen 等^[72]对桦树花粉过敏患者补充 2 g/d 的 CLA 持续 12 周后, CLA 组在花粉季节的整体幸福感更好, 喷嚏频次更低; CLA 补充剂降低了 TNF- α 、干扰素 (interferon, IFN)- γ 、白细胞介素-5 (interleukin-5, IL-5)、IgA、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子和嗜酸性粒细胞衍生的神经毒素的水平。Viladomiu 等^[73]对克罗恩病患者补充 6 g/d 的 CLA 持续 12 周后, 可抑制外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺T 细胞亚群产生 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-17 以及淋巴增殖的能力, CD 细胞活动指数下降, 炎症性肠病问卷评分增加。Penedo 等^[74]发表的研究显示, 补充 CLA 可以增加 IL-10 血清水平, 降低血液中的转录因子核因子 κ B、血清 TNF- α 、IL-2、IL-8 和非活性金属蛋白酶-9 的水平。

【推荐意见】

I: 一定剂量的 CLA 可以改善类风湿性关节炎患者症状。

II: 一定剂量的 CLA 可以提高肿瘤患者免疫功能。

III: 一定剂量的 CLA 可以降低人体炎症指标水平, 改善哮喘、炎症性肠病、花粉过敏等症状。

2.3 中链脂肪酸

中链脂肪酸 (medium-chain fatty acids, MCFAs) 是指碳原子数在 6 ~ 12 之间的脂肪酸, 作为营养物质, 其在肠道被水解吸收后直接经门静脉入肝, 并快速氧化供能。近年来研究证实 MCFAs 还具有调节糖脂代谢、改善认知、提升免疫等多种生理功能。

一项纳入了 45 名长期坑道作业工人的 RCT 研究^[75]发现, 干预组受试者在口服含中链甘油三酯 (medium chain triglycerides, MCT) 的牛奶 12 周后, 较口服不含 MCT 的牛奶安慰剂对照组受试者血中促炎因素 (TNF- α 、hs-CRP 和 IL-6) 显著降低, 抗炎因素 (IL-10、补体 C3 和补体 C4) 显著增高, 并且其肠道微生物组成改善, 腹泻发生率降低。一项纳入了 30 例烧伤患者的 RCT 研究^[76]显示, 在烧伤早期, 给予含 MCT 的 EN 干预组前列腺素 E2 水平较不含 MCT 的 EN 对照组明显降低, 干预组 IL-4 水平

及外周血 T 淋巴细胞转化率均明显高于对照组。一项纳入了 40 例消化道手术患者的 RCT 研究^[77]显示,消化道术后患者因创伤应激的影响,营养状况及免疫功能均有下降,干预组管饲含 MCT 及膳食纤维的 EN 制剂 7d 后,T 淋巴细胞计数及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均显著高于管饲不含 MCT 及膳食纤维的 EN 对照组。

一项纳入了 57 例 2 型糖尿病患者的 RCT 研究^[78]显示,在进行糖尿病平衡膳食的基础上,干预组连续食用 12 周 MCT 后,血浆脂联素水平显著高于食用长链甘油三酯对照组,干预组血浆人单核细胞趋化蛋白 1 水平显著低于对照组。

【推荐意见】

I:含 MCT 的 EN 制剂能更好地改善健康人群、烧伤患者及消化道手术后患者的免疫功能。

II:MCT 替代部分长链甘油三酯可减轻 2 型糖尿病患者炎症反应水平。

3 核苷酸

核苷酸是一类由嘌呤碱或嘧啶碱、核糖或脱氧核糖以及磷酸三种物质组成的化合物,参与了生物体内几乎所有的生物化学反应过程,合成 RNA 及 DNA,除了通过三磷酸腺苷(adenosine 3-triphosphate,ATP)参与细胞能量代谢,其衍生物还参与许多营养物质代谢合成,具有免疫反应调节等生理功能。

对于无法母乳喂养的婴儿,使用核苷酸添加的配方奶具有益处。Buck 等^[79]的研究纳入了 477 名婴幼儿,含核苷酸(72 mg/L)配方奶组婴儿血液中的 T 细胞成熟度及免疫调节性自然杀伤(natural killer, NK)细胞亚群均显著高于不含核苷酸配方组,且与母乳喂养组水平没有差异。Gutiérrez-Castrellón 等^[80]对 9 项 RCT 研究进行了荟萃分析,结果显示,喂养含核苷酸(12~33 mg/L)配方奶的婴儿免疫细胞谱及微生物组成与母乳喂养儿更接近,与母乳或对照配方组相比,核苷酸组对流感、白喉毒素、口服脊髓灰质炎疫苗表现出更好的抗体反应,并减少腹泻发作次数。

另一方面,多项研究及荟萃分析显示,含核苷酸的免疫全营养制剂可提高围手术期消化系统肿瘤患者免疫功能、降低其术后感染和切口并发症等^[81-83]。比如,有临床研究结果显示,围手术期消化系统肿瘤患者口服补充富含核苷酸的全营养特医食品,术后样本中细胞毒性和辅助 T 细胞数量显著增加,耗竭 T 细胞和调节 T 细胞数量减少,肿瘤细胞和肿瘤微环境中程序性死亡配体-1(programmed cell death-ligand 1,PD-L1)表达降低^[84]。此外,有研究显示,补充外源性核苷酸有助于放化疗期肿瘤患者

机体免疫功能的维持^[85]。Boisselier 等^[86]的试验纳入了 177 例患者,免疫调节配方组在头颈部肿瘤术后辅助放化疗期间给予 1.2 g/d 的核苷酸,结果显示,在试验依从性≥75%的患者中,免疫调节配方组与对照组相比,3 年总生存期以及无进展生存期显著改善。

【推荐意见】

I:婴幼儿优先母乳喂养,配方奶首选添加含核苷酸类,以维护其免疫功能。

II:围手术期、放化疗期的恶性肿瘤患者推荐口服或者 EN 补充核苷酸。

4 β-1,3-1,6-葡聚糖

β-1,3-1,6-葡聚糖(β-1,3-1,6-glucan,BG36)是一种天然多糖,且从蘑菇和酵母细胞壁中提取的 BG36 具有更强的免疫活性,其稳定性和临床有效性取决于其来源、微粒纯度、提取过程中天然活性结构及活性孔隙的保留程度^[87,88]。其中,生产工艺优良的 BG36 已经被批准用于药物制剂^[87,89]。同时 BG36 被认为对任何年龄段的人群均具有广泛的安全性^[90],已被美国 FDA 行业指导及美国国家肿瘤研究所的肿瘤术语词典明确定义为生物免疫调节剂。越来越多的证据显示,BG36 介导的先天免疫系统训练在骨髓中发生,诱导先天免疫细胞表观基因重编程,能够产生一种带有新的非特异性记忆的免疫反应^[91]。目前,关于 BG36 的临床研究高度集中在肿瘤、自身免疫性疾病、感染等免疫相关领域,并被认为是肿瘤免疫治疗的强大免疫调节剂^[91],其在口服进入近端小肠后被微皱褶细胞抓取,通过 Dectin-1 受体被巨噬细胞结合;在巨噬细胞被内化破碎后转运到脾脏、淋巴结、骨髓和内皮网状系统^[92-94];在骨髓可启动先天免疫细胞祖细胞重编程致细胞表观遗传变化,使先天免疫细胞如单核细胞和巨噬细胞对各种病原体产生了更强的免疫反应^[95]。BG36 可诱导粒细胞生成,向抗肿瘤表型重编程,还可引发一系列细胞因子释放,例如 TNF-α 和 ILs 等^[91]。BG36 治疗后,肿瘤微环境中具有显著增多的具有活化表型的树突状细胞浸润和 Th1 偏向细胞因子^[96],可增加先天免疫细胞对肿瘤微环境的浸润和直接杀死肿瘤细胞的能力^[91]。

一项评估 BG36 对肿瘤治疗恢复期患者 NK 细胞的影响的 RCT 研究结果显示,36 例经手术、化疗或放疗 2~6 个月后的患者,其中包括乳腺癌、前列腺癌或胃肠癌等患者,被诊断为潜在免疫缺陷,表现为强烈疲劳、高烧和其他临床问题(鼻咽炎、咽炎等),口服 200 mg/d 的 BG36 持续 60 d 后,与对照组比较,所有 NK 细胞数量较低的患者,其 NK 细胞均显著增加;补充 BG36 的患者其因免疫下降导致的疲劳

综合征亦有不同程度缓解^[97]。

Kodama 等^[98]报告了晚期肺癌/乳腺癌患者服用 BG36 后促进了其 NK 细胞活化。另外几项针对乳腺癌患者的临床试验也观察到 BG36 可缓解化疗引起的 NK 细胞和淋巴因子激活的杀伤细胞 (lymphokine-activated killer cells, LAK) 活性下降^[99,100], 以及增加免疫球蛋白和 NK 细胞相关基因的表达^[101]。Ostadrahimi 等^[100]观察了乳腺癌患者每天口服 BG36 胶囊持续 21 d 后, 与对照组相比, 白细胞降低幅度减少, IL-12 分泌增加, IL-4 含量降低; 研究建议 BG36 可以作为乳腺癌患者化疗的辅助治疗和免疫调节剂, 减少化放疗导致的副作用。Magnani 等^[102]的研究发现晚期前列腺癌患者服用 BG36 后, 其白细胞、红细胞、血小板总数以及红细胞压积和血红蛋白均显著增加。Vetvicka 等^[103]研究发现接受化疗的晚期恶性肿瘤患者口服 500 mg/(kg · d) 的 BG36 后, 可溶性转铁蛋白受体 (soluble transferrin receptor, sTfR)/铁蛋白对数比值 (sTfR/log 铁蛋白) 指标和血红蛋白以及红细胞计数有显著改善。补充 BG36 的患者中, 化疗相关的副作用 (如食欲不振、脱发、情绪不稳定和全身无力) 显著减少, 从而生活质量普遍改善^[104,105]。

另有研究表明, 与 BG36 联合使用, 单克隆抗肿瘤抗体介导的肿瘤消退和生存期都可以显著改善^[92]。2022 年来自中国南京临床患者开放标签的单臂前瞻性研究纳入 13 例 18~75 岁远处转移和晚期肿瘤患者, 采用口服 BG36 (500 mg, 2 次/d) 联合免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 治疗方案 [含程序性死亡受体 1 (programmed death-1, PD)/PD-L1 抑制剂], 每 3 周 1 个疗程, 治疗持续至出现无法接受的毒性、疾病进展或死亡作为研究终点。结果显示: 给予 BG36 联合 PD-1/PD-L1 阻断抗体可增加免疫相关细胞的募集, 改善 T 细胞活化和免疫耐受之间平衡的调节, 并延缓肿瘤进展。研究还发现, 对于之前因疾病进展而停止抗 PD-1/PD-L1 治疗的晚期肿瘤患者, 这一联合治疗还可延长无进展生存期, BG36 通过调节免疫系统改善抗 PD-1/PD-L1 耐药性^[106]。

在一项为期 12 个月的多中心 RCT 研究中, 共纳入了 175 例反复呼吸道感染的患儿, 结果显示, 在 BG36 组中, 36% 患儿整个治疗过程中没有出现任何呼吸道感染, 而安慰剂组为 21%。BG36 组还显著降低流感和流感样疾病的频率和下呼吸道感染的次数。BG36 具备体液和细胞免疫调节作用, 可促进学龄前儿童免疫系统的生理成熟, 不存在成熟免疫反应过度刺激的风险, 也不存在免疫病理情况的发展^[107]。在一项为期 12 周的 RCT 研究中, 共纳入了

174 名 1~4 岁中国儿童, 结果显示, 与安慰剂比较, 口服 BG36 的儿童在研究过程中较少发生常见的儿童感染性疾病, BG36 的耐受性良好, 并显著降低了普通感冒的发病率和持续时间^[108]。

一项 RCT 研究观察了 BG36 治疗油橄榄敏感的变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 患者的 Th1 介导的免疫应答情况。对参与者进行油橄榄鼻炎激发试验, 随后进行鼻腔灌洗, 并测定鼻液中的 IL-4、IL-5、IL-12、IFN- γ 、嗜酸性粒细胞计数以及外周血嗜酸性粒细胞水平。结果显示, 与安慰剂相比, Th2 型细胞因子 (IL-4 和 IL-5) 显著降低, Th1 型细胞因子 (IL-12) 显著升高, 嗜酸性粒细胞减少^[109]。另一项 RCT 研究探讨了口服 250 mg/d 的 BG36 持续 4 周后对豚草过敏的 AR 患者的症状缓解情况, 结果显示中度 AR 患者睡眠问题减少 (53%), 鼻部症状减少 (59%), 眼部症状减少 (57%), 非鼻部症状减少 (50%), 活动改善 (53%), 情绪改善 (57%), 生活质量改善 (56%), 与安慰剂对比有显著差异^[110]。

【推荐意见】

I: 一定剂量的 BG36 可预防和治疗免疫抑制和骨髓抑制, 改善免疫低下导致的生活质量下降, 并可作为免疫调节剂, 增加肿瘤单抗类药物的耐受性, 提高患者生存率。

II: BG36 有助于减少反复呼吸道感染患者呼吸道感染发病率和持续时间。

III: BG36 可作为过敏性鼻炎标准治疗的辅助手段。

5 硒

硒是一种对人类健康具有重要而特殊功能的必需微量元素, 是人体中一些抗氧化酶 (如谷胱甘肽过氧化物酶) 和硒-P 蛋白的重要组成部分, 在体内发挥抗氧化、调节甲状腺素分泌、维持正常免疫功能的作用。

研究表明, 除肝脏和肾脏外, 甲状腺中的硒含量高于其他任何器官^[111]。硒蛋白在维持甲状腺免疫系统、抗氧化系统、激素合成和代谢方面起着重要作用。硒可以调节自身免疫性甲状腺疾病 (autoimmune thyroid disease, AITD) 患者的甲状腺抗体水平, 并参与体内甲状腺激素的生物合成。补硒有利于调节血清促甲状腺激素 (serum thyrotropin, TSH)、血清游离三碘甲状腺氨酸 (serum free triiodothyronine, FT3)、血清游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4)、抗甲状腺球蛋白抗体 (antithyroglobulin antibody, TGAAb) 和抗甲状腺过氧化物酶抗体 (anti-thyroid peroxidase antibody, TPOAb) 的水平, 从而起到免疫调节作用^[112]。

Zuo 等^[113]纳入 17 项 RCT 共计 1 911 例 AITD 患者进行荟萃分析, 结果显示, 与安慰剂治疗相比,

补硒后患者 FT3、FT4 和 TPOAb 水平均显著降低。Zheng 等^[114]纳入 10 项研究共计 796 例 Graves 病患者进行荟萃分析,探讨补硒治疗 Graves 病的疗效。补硒时间分别为 3、6、9 个月,并与安慰剂治疗进行比较。结果显示,与对照组相比,补硒 3 个月和 6 个月时 FT3 和 FT4 水平显著降低,TSH 水平显著升高;TGAb 水平在补硒 6 个月时下降,表现出甲状腺功能的改善。

Cai 等^[115]进行了硒暴露和肿瘤风险之间相关性的荟萃分析,纳入 69 项研究共计 364 742 名参与者,共发生肿瘤事件 26 138 例。结果显示,高硒暴露可降低患乳腺癌(OR=0.88)、肺癌(OR=0.6)、食管癌(OR=0.88)、胃癌(OR=0.86)及前列腺癌(OR=0.72)的风险;高硒暴露与结直肠癌、膀胱癌及皮肤癌无关。但补硒带来的副作用不容忽视,主要包括糖尿病、青光眼和皮肤病。

研究表明,硒通过严格调控免疫细胞中促炎症基因的表达,发挥着重要的抗炎作用^[116]。Chelkeba 等^[117]报道的静脉补硒对脓毒症后机械通气患者预后的 RCT 研究显示,在 24 个月随访过程中,两组间 28 d 死亡率差异无统计学意义,补硒组谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase,GPX)活性在第 3、7、10 天显著高于对照组,但两组之间在第 3、7、10、14 天的 IL-6、IL-8 和 IL-10 平均血浆水平都没有显著差异,补硒组呼吸机相关性肺炎的发生率显著低于对照组($P=0.023$)。Kong 等^[118]针对补硒对严重脓毒症影响的研究纳入 5 项 RCT 共计 1 482 例患者进行荟萃分析,结果显示,与对照组相比,脓症患者服用硒并不能降低 28 d 的死亡率,但可显著降低全因死亡率(RR=0.78)和住院时间($P=0.02$)。

【推荐意见】

I: 补充硒可降低自身免疫性甲状腺疾病患者血 TPOAb、TGAb 和 TSH 水平,从而起到免疫调节作用,但是亚临床甲减除外。

II: 生理剂量高血清硒可能具有预防肿瘤的功效,硒补充剂与肿瘤风险无关。生理剂量高硒暴露可能对特定类型的肿瘤产生不同的影响。

III: 脓毒血症患者补充高于每日需要量硒剂量可降低呼吸机相关性肺炎的发生率、全因死亡率和住院时间,改善临床结局。

6 维生素

6.1 维生素 A

维生素 A(vitamin A, Vit-A)对维持视觉、促进生长发育和保护机体上皮细胞和黏膜的完整性具有重要作用。Vit-A 还被认为是抗炎维生素,在维持先天性免疫和获得性免疫中具有重要作用,可促进清

除原发性感染和降低继发性感染的风险^[119]。Vit-A 缺乏可增加 6 个月~5 岁婴幼儿腹泻、麻疹、结核等的发病率和死亡率的风险^[120],结核感染患者的血清 Vit-A 水平明显低于健康人群^[121],且 Vit-A 缺乏与儿童的呼吸道和消化道感染密切相关^[122,123],而补充 Vit-A 后则可改善婴幼儿和儿童的临床结局^[120]。印尼的一项研究发现给予 Vit-A 补充可增加学龄儿童的血清视黄醇浓度,并能增加较幼和低体质量学龄儿童唾液中 IgA 的浓度^[124]。一项研究结果提示 Vit-A 补充虽不能预防和改善孕妇和儿童的疟疾病情^[125],但在 Vit-A 缺乏人群中补充可能更有利于增强其免疫功能。Vit-A 属于脂溶性维生素,容易在肝脏蓄积引起中毒。超过 14 000 mg/d 的长期服用可能会引起肝毒性作用^[126]。因此在进行 Vit-A 补充时,尤其是需要较高剂量补充时,应密切观察 Vit-A 中毒症状,必要时检测血清 Vit-A 的浓度,以免因补充过度导致中毒。

【推荐意见】

I: 缺乏 Vit-A 人群补充 Vit-A 可增强机体免疫功能和改善临床结局。

II: 补充 Vit-A 的推荐剂量为成人口服剂量 900~1 500 $\mu\text{gRE/d}$,PN 剂量 800~1 100 $\mu\text{gRE/d}$,哺乳期妇女 $\leq 3 000 \mu\text{gRE/d}$,6~12 个月的幼儿 100 000 IU/6 个月(1 666 $\mu\text{gRE/d}$),1~5 岁的儿童 200 000 IU/6 个月(3 333 $\mu\text{gRE/d}$)。补充形式可采取天然 Vit-A 或 β 胡萝卜素来补充。

6.2 维生素 C

维生素 C(vitamin C, Vit-C)不能由人体合成,而必须从食物或者维生素补充剂中获取。Vit-C 有助于维持和保护机体内稳态平衡^[127],对上皮屏障、先天(非特异性)和后天(特异性)免疫细胞和体液成分等免疫系统的各个方面都起着至关重要的作用,尤其是免疫细胞功能^[128]。虽然 Vit-C 对免疫系统有积极作用,但不支持在饮食良好的健康人群中大剂量口服 Vit-C 补充剂用于提高免疫力和显著降低呼吸道感染风险^[129]。对于血浆 Vit-C 浓度降低的正常人群、普通感冒患者发病期间^[130]、感染风险高的人群(如肥胖、糖尿病、老年人等),口服补充合理剂量的 Vit-C 有助于改善免疫功能^[131-133]。对于肺炎、危重症和其他急性感染性疾病等患者静脉给予适量 Vit-C 或含有 Vit-C 的复合营养素可改善其炎症状态和免疫功能,但静脉注射大剂量 Vit-C($>3\text{g/d}$)有可能增加出院后持续器官功能障碍等风险^[134-141]。对于健康成人,每日经膳食摄入 Vit-C 的参考摄入量为 100 mg/d,可耐受最高摄入量为 2 000 mg/d^[142]。建议根据是否缺乏、疾病情况、血浆浓度等,进行科学合理补充。

病毒性心肌炎以自身免疫介导为主,大多数病

例发生在婴儿和青少年^[143,144],在常规治疗的基础上静脉注射一定剂量的 Vit-C 可明显提高治疗效果,缩短小儿病毒性心肌炎的疗程,明显改善临床症状、心电图表现和心肌酶水平^[145],降低炎症指标,且安全性较高^[144]。推荐方案为儿童病毒性心肌炎常规治疗方案+静脉注射 Vit-C (150~200 mg/kg),但不宜每日 2~3 g 长期静脉注射。

【推荐意见】

I: Vit-C 是人体必需的微量营养素,对免疫系统有积极作用,对于因需求量增加、生理或病理因素致血浆 Vit-C 浓度降低的患者,补充合理剂量的 Vit-C,可改善免疫功能,但不推荐健康人大剂量口服补充预防疾病。

II: 病毒性心肌炎儿童在常规治疗基础上,联合静脉注射 Vit-C 治疗,可改善免疫功能,缩短疗程,明显改善临床症状。

6.3 维生素 D

维生素 D (vitamin D, Vit-D) 的作用早已不再局限于调节钙磷代谢和维护骨健康,其在一些慢性病、免疫相关疾病以及感染性疾病与炎症反应中的作用也越来越受到关注。Buondonno 等^[146]报道,与对照人群相比,罹患类风湿性关节炎等自身免疫病的人群 Vit-D 有不同程度的缺乏,与 Rodríguez-Carrio 等^[147]的研究结果相似。卢婷^[148]的病例对照研究发现, Vit-D 不同程度的缺乏是桥本甲状腺炎患者的重要特征。康璇等^[149]指出成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者 25-羟基 Vit-D [25(OH)D] 水平低于 2 型糖尿病患者。Quraishi 等^[150]发现,患者住院前较低浓度 25(OH)D 与发生医院获得性血行感染概率显著增加相关。樊慧苏等^[151]开展横断面研究发现反复社区获得性肺炎组婴幼儿 25(OH)D₃ 和 IgA 水平显著低于单次社区获得性肺炎组及健康对照组。建议 Vit-D 缺乏的成年人应补充普通 Vit-D₂ 或 Vit-D₃ 制剂,使血清总 25(OH)D 水平维持在 30 μg/L (75 nmol/L) 以上^[152]。

Vit-D 水平与免疫相关性和感染性疾病的关系日益受到重视,部分单中心、小规模 RCT 研究探索了 Vit-D 补充的治疗或辅助治疗效果,提示其具有免疫支持作用的潜力。一项回顾性研究发现 Vit-D 佐治特发性荨麻疹可减轻症状、增强常规抗过敏疗效^[153]。闫登科等^[154]的 RCT 研究提示 Vit-D₃ 辅助乙型肝炎肝硬化代偿期治疗可更有效地抑制乙型肝炎病毒复制,骆宁等^[155]的研究也得到类似结果。王艳等^[156]开展的 RCT 研究发现,厄贝沙坦联合活性 Vit-D 治疗 IgA 肾病临床效果较好。

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 是一种反复发作的慢性胃肠道炎症性疾病,包括克

罗恩病和溃疡性结肠炎。IBD 患者通常有 Vit-D 缺乏症,这和慢性肠道炎症影响 Vit-D 吸收、饮食摄入不足、肠道 Vit-D 损失增加、阳光照射不足等有关。由 Sharifi 等^[157]进行的一项成人溃疡性结肠炎患者的随机对照临床试验中,患者接受单次肌肉注射 300 000 IU 的 Vit-D₃, 90 d 后与对照组相比,干预组血清 25(OH)D₃ 含量升至 40 μg/L,炎症标志物血清 CRP 水平均下降,并降低了 IFN-γ 和 TNF-α 水平,反映了 T 细胞对 Th1 的分化减少和/或 Th1 细胞中炎症通路的下调。在 El Amrousy 等^[158]的 RCT 研究中,除了常规的 IBD 治疗外,IBD 患儿口服 Vit-D₃ 2 000 IU/d,持续 6 个月,与安慰剂组相比, Vit-D 干预组的 IBD 活动评分明显下降,炎症标志物,如红细胞沉降率、CRP、粪便钙蛋白和 IL-2、IL-12、IL-17、IL-23、TNF-α 水平也明显下降,因此建议 Vit-D 缺乏的 IBD 患者补充 Vit-D₃ 2 000 IU/d。

然而也有更多研究发现 Vit-D 补充对于上述疾病并没有显著益处。一项大型 RCT 研究表明,婴儿每季度一次补充 Vit-D₃ 并不能有效降低肺炎发病率^[159]。另一大型 RCT 研究提示补充 Vit-D 未能降低 Vit-D 缺乏儿童结核感染的风险^[160]。Brett 等^[161]研究也表明,增加 Vit-D 摄入量并不会给 Vit-D 充足幼儿的免疫功能带来额外优势。一项多中心 RCT 研究提示^[162],肺纤维化急性加重期给予单次大剂量 Vit-D₃ 和维持剂量治疗并未缩短到再次急性加重的间隔时间。Rolf 等^[163]研究发现,多发性硬化患者补充 Vit-D₃ 对其 CD4⁺T 细胞 CD25 表达并未产生影响,另一项研究^[164]也有类似结果。Bouillon 等^[165]认为,对 Vit-D 充足人群来说,补充 Vit-D 并不能提供明显的健康益处,但这并不与先前的指南相矛盾,即应该预防或纠正严重 Vit-D 缺乏。Correale 等^[166]的研究也支持这一观点,即在免疫性疾病治疗过程中纠正 Vit-D 不足可能是有益的。

【推荐意见】

I: Vit-D 具有维持机体正常免疫功能和降低感染风险的作用,机体缺乏时将影响体液免疫及细胞免疫的正常功能。对 Vit-D 充足者,建议每天保持一定的日照时长,并适量摄入富含 Vit-D 的食物以维持现有循环中的 Vit-D 水平。对 Vit-D 缺乏的成年人,建议补充普通 Vit-D₂ 或 Vit-D₃ 制剂,使血清总 25(OH)D 水平维持在 30 μg/L (75 nmol/L) 以上。

II: 对于罹患免疫相关性疾病与感染性疾病者,特别是血清 Vit-D 水平充足的患者,尚未有足够的循证医学证据表明额外补充 Vit-D 能够提供更多的健康益处。

综上,本文通过总结和归纳目前临床研究及应

用较为广泛的六大类 13 种免疫营养素的循证证据, 对其在特定疾病的临床使用进行了营养推荐, 为医疗机构人员合理使用免疫营养素提供了重要的参考。随着国内外学者对免疫营养的研究热情的不断增高, 未来将会有更多关于免疫营养素的临床研究证据呈现, 这将极大地丰富免疫营养素的大家庭, 对人类维护健康及疾病防治做出更多的贡献。

利益冲突:无

共识顾问:范利(解放军总医院); 于建春(北京协和医院)

共识主持:刘英华(解放军总医院第一医学中心)

执笔专家:徐庆(解放军总医院第一医学中心)

共识专家组成员(按姓氏笔画排序):

于森(北京圣康华眼科医院); 马文君(广东省人民医院); 王炜(解放军总医院第二医学中心); 王斌(深圳龙岗区中心医院); 方玉(北京肿瘤医院); 田甜(西安市大兴医院); 冯丽君(浙江大学医学院附属邵逸夫医院); 朱明炜(北京医院); 华鑫(北京佑安医院); 刘玲英(解放军总医院第四医学中心); 刘鹿(解放军总医院第一医学中心); 刘雅卓(大连大学附属中山医院); 闫凤(西北大学附属医院); 孙桂丽(南宁市第二人民医院); 李冬云(解放军总医院第二医学中心); 李苏宜(中国科技大学附属第一医院); 李丽雅(解放军总医院第一医学中心); 李惠子(火箭军特色医学中心); 杨雪(解放军总医院第二医学中心); 杨勤兵(清华大学长庚医院); 肖凤仙(保定市第二中心医院); 张永(解放军总医院第一医学中心); 张碰(武警贵州省总队); 陈巧(解放军总医院第三医学中心); 林雅军(北京医院); 赵霞(北京积水潭医院); 饶志勇(四川大学华西医院); 施海(西安市大兴医院); 袁睿(解放军总医院第一医学中心); 夏羽菡(宁夏医科大学总医院); 唐云(解放军总医院第一医学中心); 康红军(解放军总医院第一医学中心); 滑丽美(联勤保障部队第 980 医院); 谭荣韶(暨南大学附属广州红十字会医院)

统计指导专家:何耀(解放军总医院第二医学中心); 曹丰(解放军总医院第二医学中心); 刘森(解放军总医院第二医学中心); 赛晓勇(解放军总医院研究生院); 安鹏(中国农业大学)

【参考文献】

- He Y, Cao L, Yu J. Prophylactic lactoferrin for preventing late-onset sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants; a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(35): e11976. DOI: 10.1097/md.00000000000011976.
- Razak A, Hussain A. Lactoferrin supplementation to prevent late-onset sepsis in preterm infants; a meta-analysis[J]. *Am J Perinatol*, 2021, 38(3): 283-290. DOI: 10.1055/s-0039-1696676.
- Pammi M, Suresh G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3(3): Cd007137. DOI: 10.1002/14651858.CD007137.pub6.
- Björnsjö M, Hernell O, Lönnerdal B, *et al.* Immunological effects of adding bovine lactoferrin and reducing iron in infant

- formula; a randomized controlled trial[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 74(3): e65-e72. DOI: 10.1097/mpg.0000000000003367.
- Bumrungpert A, Pavadhgul P, Nunthanawanich P, *et al.* Whey protein supplementation improves nutritional status, glutathione levels, and immune function in cancer patients; a randomized, double-blind controlled trial[J]. *J Med Food*, 2018, 21(6): 612-616. DOI: 10.1089/jmf.2017.4080.
- 沈颖, 韩婷, 张玉兰, 等. 肠内营养制剂联合乳清蛋白对肿瘤化疗患者的营养效果观察[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2012, 33(6): 108-115. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0392.2012.06.025.
- 解芳. 乳清蛋白联合肠内营养制剂对肿瘤化疗患者免疫力的影响及安全性[J]. *中国药物经济学*, 2020, 15(4): 73-75. DOI: 10.12010/j.issn.1673-5846.2020.04.019.
- van Splunter M, Perdijk O, Fick-Brinkhof H, *et al.* Bovine lactoferrin enhances TLR7-mediated responses in plasmacytoid dendritic cells in elderly women; results from a nutritional intervention study with bovine lactoferrin, GOS and vitamin D[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2677. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02677.
- Freeman SL, Fisher L, German JB, *et al.* Dairy proteins and the response to pneumovax in senior citizens; a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1190: 97-103. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05264.x.
- Rosa L, Lepanto MS, Cutone A, *et al.* Influence of oral administration mode on the efficacy of commercial bovine lactoferrin against iron and inflammatory homeostasis disorders[J]. *Biometals*, 2020, 33(2-3): 159-168. DOI: 10.1007/s10534-020-00236-2.
- 雷敏, 王大维, 冯东娟, 等. 不同剂量精氨酸对重度创伤患者术后免疫指标及结局的影响[J]. *中华临床营养杂志*, 2012, 20(6): 379-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2012.06.010.
- 雷敏, 王大维, 冯东娟, 等. 精氨酸对重度创伤患者术后恢复的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(27): 3082-3083, 3086. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2012.28.002.
- 郭丽娜, 张文青, 安阳, 等. 不同剂量精氨酸强化的肠内营养对创伤危重患者的支持作用[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(7): 1092-1095. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.07.003.
- 王浩, 刘江涛, 叶维奇. 严重烧伤过程中大剂量补充精氨酸体内相关指标变化及对脓毒症发生的影响[J]. *创伤外科杂志*, 2016, 18(10): 585-587. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4237.2016.10.003.
- 徐成, 郭光华, 詹剑华, 等. 强化精氨酸肠内营养对烧伤患者安全性的影响[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2009, 49(5): 64-67, 70. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2294.2009.05.019.
- Ma C, Tsai H, Su W, *et al.* Combination of arginine, glutamine, and omega-3 fatty acid supplements for perioperative enteral nutrition in surgical patients with gastric adenocarcinoma or gastrointestinal stromal tumor (GIST): a prospective, randomized, double-blind study[J]. *J Postgrad Med*, 2018, 64(3): 155-163. DOI: 10.4103/jpgm.JPGM_693_17.
- McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient; Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
- Fujitani K, Tsujinaka T, Fujita J, *et al.* Prospective randomized

- trial of preoperative enteral immunonutrition followed by elective total gastrectomy for gastric cancer[J]. Br J Surg, 2012, 99(5): 621-629. DOI: 10.1002/bjs.8706.
- [19] Thornblade LW, Varghese TK Jr, Shi X, *et al.* Preoperative immunonutrition and elective colorectal resection outcomes[J]. Dis Colon Rectum, 2017, 60(1): 68-75. DOI: 10.1097/dcr.0000000000000740.
- [20] Weimann A, Braga M, Carli F, *et al.* ESPEN guideline: clinical nutrition in surgery[J]. Clin Nutr, 2017, 36(3): 623-650. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013.
- [21] 崔久嵬, 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. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2016.04.007.
- [22] Moya P, Soriano-Irigaray L, Ramirez JM, *et al.* Perioperative standard oral nutrition supplements *versus* immunonutrition in patients undergoing colorectal resection in an enhanced recovery (ERAS) protocol: a multicenter randomized clinical trial (SONVI study)[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(21): e3704. DOI: 10.1097/md.0000000000003704.
- [23] Gunerhan Y, Koksall N, Sahin UY, *et al.* Effect of preoperative immunonutrition and other nutrition models on cellular immune parameters[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(4): 467-472. DOI: 10.3748/wjg.15.467.
- [24] 王蕾, 张颖, 王立彬, 等. 肠内免疫营养在胃肠道肿瘤围手术期的临床应用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(6): 465-468. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2020.06.013.
- [25] 欧阳哲, 姜雅慧, 张剑波, 等. 精氨酸强化的免疫营养支持对胃癌患者术后免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2017, 17(6): 350-360. DOI: 10.12019/j.issn.1671-5144.2017.06.009.
- [26] 陈肖, 阮一, 何瑶, 等. 精氨酸强化的肠内营养对创伤患者预后及免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2019, 30(10): 1418-1423. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.10.25.
- [27] Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, *et al.* Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2003, 27(5): 355-373. DOI: 10.1177/0148607103027005355.
- [28] Brosnan JT. Interorgan amino acid transport and its regulation[J]. J Nutr, 2003, 133(6 Suppl 1): 2068s-2072s. DOI: 10.1093/jn/133.6.2068S.
- [29] Parry-Billings M, Evans J, Calder PC, *et al.* Does glutamine contribute to immunosuppression after major burns? [J]. Lancet, 1990, 336(8714): 523-525. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92083-t.
- [30] Planas M, Schwartz S, Arb6s MA, *et al.* Plasma glutamine levels in septic patients[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1993, 17(3): 299-300. DOI: 10.1177/0148607193017003299.
- [31] van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, *et al.* Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 294. DOI: 10.1186/s13054-015-1002-x.
- [32] 姜家祺, 厉晔, 崔庆伟, 等. 胰岛素强化治疗联合谷氨酰胺对严重烧伤患者营养代谢和炎症反应及血流动力学影响的前瞻性随机对照研究[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(9): 821-830. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210428-00159.
- [33] 卢浩, 谭华俊, 冯若扬, 等. 谷氨酰胺强化肠内营养治疗重型创伤性脑损伤的 Meta 分析[J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(10): 898-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-8050.2018.10.008.
- [34] Chitapanarux I, Traisathit P, Chitapanarux T, *et al.* Arginine, glutamine, and fish oil supplementation in cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a randomized control study[J]. Curr Probl Cancer, 2020, 44(1): 100482. DOI: 10.1016/j.cuprob.2019.05.005.
- [35] 王俊平, 赵海峰. 添加谷氨酰胺的肠外营养在 ICU 重症颅脑损伤患者中的应用效果观察[J]. 中国医药指南, 2016, 14(11): 137-138. DOI: CNKI:SUN:YYXK.O.2016-11-110.
- [36] Yue C, Tian W, Wang W, *et al.* The impact of perioperative glutamine-supplemented parenteral nutrition on outcomes of patients undergoing abdominal surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Am Surg, 2013, 79(5): 506-513.
- [37] 彭曦, 汪仕良. 谷氨酰胺在烧伤临床的应用及其存在的问题[J]. 肠外与肠内营养, 2005, 12(6): 58-61. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2005.06.017.
- [38] 罗雯, 李红樱, 陈玉英, 等. 胃肠肿瘤手术患者丙氨酰-谷氨酰胺强化肠外营养应用及按模型的卫生经济学推测[J]. 中华临床营养杂志, 2017, 25(4): 197-204. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2017.04.001.
- [39] Bollhalder L, Pfeil AM, Tomonaga Y, *et al.* A systematic literature review and meta-analysis of randomized clinical trials of parenteral glutamine supplementation[J]. Clin Nutr, 2013, 32(2): 213-223. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.11.003.
- [40] Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, *et al.* The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(5): 521-529. DOI: 10.1177/0148607110362587.
- [41] Yao GX, Xue XB, Jiang ZM, *et al.* Effects of perioperative parenteral glutamine-dipeptide supplementation on plasma endotoxin level, plasma endotoxin inactivation capacity and clinical outcome[J]. Clin Nutr, 2005, 24(4): 510-515. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.04.002.
- [42] 吴国豪, 王浩, 张延伟, 等. 消化道肿瘤手术后早期应用免疫增强型肠内营养的作用[J]. 肠外与肠内营养, 2003, 10(1): 8-11, 14. DOI: 10.16151/j.1007-810x.2003.01.003.
- [43] 中华医学会肠外肠内营养学分会老年营养支持学组. 中国老年患者肠外肠内营养应用指南(2020)[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(2): 119-132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.02.002.
- [44] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国肿瘤营养治疗指南(2020)[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2020: 72.
- [45] Ogden HB, Child RB, Fallowfield JL, *et al.* Gastrointestinal tolerance of low, medium and high dose acute oral l-glutamine supplementation in healthy adults: a pilot study[J]. Nutrients, 2020, 12(10): 2953. DOI: 10.3390/nu12102953.
- [46] Chen QH, Yang Y, He HL, *et al.* The effect of glutamine therapy on outcomes in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2014, 18(1): R8. DOI: 10.1186/cc13185.
- [47] Heyland DK, Elke G, Cook D, *et al.* Glutamine and antioxidants in the critically ill patient: a post hoc analysis of a large-scale randomized trial[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2015, 39(4): 401-409. DOI: 10.1177/0148607114529994.
- [48] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, *et al.* A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1489-1497. DOI: 10.1056/NEJ-Moal1212722.
- [49] Bonvini A, Coqueiro AY, Tirapegui J, *et al.* Immunomodulatory

- role of branched-chain amino acids [J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(11): 840–856. DOI: 10.1093/nutrit/nuy037.
- [50] 胡巧织, 王华玲, 胡伟, 等. 口服支链氨基酸用于肝细胞癌患者支持治疗的疗效和安全性的系统评价[J]. *中国药师*, 2020, 23(11): 2204–2209. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2020.11.027.
- [51] Chen L, Chen Y, Wang X, *et al.* Efficacy and safety of oral branched-chain amino acid supplementation in patients undergoing interventions for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Nutr J*, 2015, 14: 67. DOI: 10.1186/s12937-015-0056-6.
- [52] 薛文鑫, 杨芳, 段佳佳, 等. 口服支链氨基酸对肝细胞癌患者死亡率影响的荟萃分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(47): 3793–3800. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200511-01499.
- [53] Cogo E, Elsayed M, Liang V, *et al.* Are supplemental branched-chain amino acids beneficial during the oncological peri-operative period: a systematic review and meta-analysis[J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 1534735421997551. DOI: 10.1177/1534735421997551.
- [54] Konstantis G, Pourzitaki C, Chourdakis M, *et al.* Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(6): 1171–1190. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.027.
- [55] Ooi PH, Gilmour SM, Yap J, *et al.* Effects of branched chain amino acid supplementation on patient care outcomes in adults and children with liver cirrhosis: a systematic review[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2018, 28: 41–51. DOI: 10.1016/j.clnesp.2018.07.012.
- [56] Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, *et al.* Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(3): 385–399. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.10.016.
- [57] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 石汉平, 崔久嵬, 等. 肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020 版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(8): 379–385. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2021.08.369.
- [58] de van der Schueren MAE, Laviano A, Blanchard H, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(5): 1141–1153. DOI: 10.1093/annonc/mdy114.
- [59] Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, *et al.* Nutritional intervention with fish oil provides a benefit over standard of care for weight and skeletal muscle mass in patients with nonsmall cell lung cancer receiving chemotherapy[J]. *Cancer*, 2011, 117(8): 1775–1782. DOI: 10.1002/cncr.25709.
- [60] van der Meij BS, Langius JA, Spreeuwenberg MD, *et al.* Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2012, 66(3): 399–404. DOI: 10.1038/ejen.2011.214.
- [61] Finocchiaro C, Segre O, Fadda M, *et al.* Effect of n-3 fatty acids on patients with advanced lung cancer: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(2): 327–333. DOI: 10.1017/s0007114511005551.
- [62] Pacht ER, DeMichele SJ, Nelson JL, *et al.* Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants reduces alveolar inflammatory mediators and protein influx in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(2): 491–500. DOI: 10.1097/01.ccm.0000049952.96496.3e.
- [63] Galbán C, Montejó JC, Mesejo A, *et al.* An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(3): 643–648. DOI: 10.1097/00003246-200003000-00007.
- [64] Beale RJ, Sherry T, Lei K, *et al.* Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 131–144. DOI: 10.1097/01.ccm.0000297954.45251.a9.
- [65] Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, *et al.* Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ -linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study[J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R144. DOI: 10.1186/cc10267.
- [66] Singer P, Blaser AR, Berger MM, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(1): 48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [67] Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, *et al.* Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis[J]. *Int J Rheum Dis*, 2009, 12(1): 20–28. DOI: 10.1111/j.1756-185X.2009.01374.x.
- [68] McGowan MM, Eisenberg BL, Lewis LD, *et al.* A proof of principle clinical trial to determine whether conjugated linoleic acid modulates the lipogenic pathway in human breast cancer tissue[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(1): 175–183. DOI: 10.1007/s10549-013-2446-9.
- [69] Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish mammography cohort[J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82(4): 894–900. DOI: 10.1093/ajcn/82.4.894.
- [70] Mohammadzadeh M, Faramarzi E, Mahdavi R, *et al.* Effect of conjugated linoleic acid supplementation on inflammatory factors and matrix metalloproteinase enzymes in rectal cancer patients undergoing chemoradiotherapy[J]. *Integr Cancer Ther*, 2013, 12(6): 496–502. DOI: 10.1177/1534735413485417.
- [71] MacRedmond R, Singhera G, Attridge S, *et al.* Conjugated linoleic acid improves airway hyper-reactivity in overweight mild asthmatics[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 40(7): 1071–1078. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03531.x.
- [72] Turpeinen AM, Ylönen N, von Willebrand E, *et al.* Immunological and metabolic effects of cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid in subjects with birch pollen allergy[J]. *Br J Nutr*, 2008, 100(1): 112–119. DOI: 10.1017/s0007114507886326.
- [73] Viladomiu M, Hontecillas R, Yuan L, *et al.* Nutritional protective mechanisms against gut inflammation[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(6): 929–939. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.01.006.
- [74] Penedo LA, Nunes JC, Gama MA, *et al.* Intake of butter naturally enriched with cis9,trans11 conjugated linoleic acid reduces systemic inflammatory mediators in healthy young adults[J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(12): 2144–2151. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2013.08.006.
- [75] Xu Q, Li H, Liu Y, *et al.* Medium-chain triglycerides reduce diarrhea with improved immune status and gut microbiomics in tunnel workers in China[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2022, 31(2): 229–241. DOI: 10.6133/apjcn.202206_31(2).0009.
- [76] 颜洪, 黄贤慧, 肖康菊, 等. 烧伤后早期应用中/长链甘油三酯

- 对患者免疫功能的影响[J]. 中华烧伤杂志, 2003, 19(4): 202–205. DOI: 10.3760/j.issn.1001-8050.2002.06.013.
- [77] 范新, 蒋小华. 添加中链甘油三酯和膳食纤维的肠内营养对腹部手术后患者营养及免疫的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2006, 10(1): 62–64. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2004.03.009.
- [78] 孙静, 邓斌, 凌文华, 等. 中链甘油三酯对2型糖尿病肥胖和炎症反应的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(12): 1053–1056. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2006.12.012.
- [79] Buck RH, Thomas DL, Winship TR, *et al.* Effect of dietary ribonucleotides on infant immune status. Part 2: immune cell development[J]. *Pediatr Res*, 2004, 56(6): 891–900. DOI: 10.1203/01.pdr.0000145577.03287.f.a.
- [80] Gutiérrez-Castrellón P, Mora-Magaña I, Díaz-García L, *et al.* Immune response to nucleotide-supplemented infant formulae: systematic review and meta-analysis[J]. *Br J Nutr*, 2007, 98 (Suppl 1): S64–67. DOI: 10.1017/s000711450783296x.
- [81] Cerantola Y, Hübner M, Grass F, *et al.* Immunonutrition in gastrointestinal surgery[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(1): 37–48. DOI: 10.1002/bjs.7273.
- [82] Chevrou-Séverac H, Pinget C, Cerantola Y, *et al.* Cost-effectiveness analysis of immune-modulating nutritional support for gastrointestinal cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2014, 33(4): 649–654. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.09.001.
- [83] Takagi K, Umeda Y, Yoshida R, *et al.* Systematic review on immunonutrition in partial pancreateoduodenectomy[J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2020, 405(5): 585–593. DOI: 10.1007/s00423-020-01916-w.
- [84] D'Ignazio A, Kabata P, Ambrosio MR, *et al.* Preoperative oral immunonutrition in gastrointestinal surgical patients: How the tumour microenvironment can be modified [J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2020, 38: 153–159. DOI: 10.1016/j.clnesp.2020.05.012.
- [85] Talvas J, Garrait G, Goncalves-Mendes N, *et al.* Immunonutrition stimulates immune functions and antioxidant defense capacities of leukocytes in radiochemotherapy-treated head & neck and esophageal cancer patients: a double-blind randomized clinical trial[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(5): 810–817. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.12.002.
- [86] Boisselier P, Kaminsky MC, Thézenas S, *et al.* A double-blind phase III trial of immunomodulating nutritional formula during adjuvant chemoradiotherapy in head and neck cancer patients: IMPATOX[J]. *Am J Clin Nutr*, 2020, 112(6): 1523–1531. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa227.
- [87] Murphy EJ, Rezoagli E, Major I, *et al.* Beta-glucan metabolic and immunomodulatory properties and potential for clinical application[J]. *J Fungi (Basel)*, 2020, 6(4): 356. DOI: 10.3390/jof6040356.
- [88] Sauter M, Freimund S, Dutler H, *et al.* Isolation of glucan particles and uses thereof [P]. United States Patent; US9187575B2, 2015–11–17.
- [89] Zhang M, Kim JA, Huang AY. Optimizing tumor microenvironment for cancer immunotherapy: beta-glucan-based nanoparticles[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 341. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00341.
- [90] Bashir KMI, Choi JS. Clinical and physiological perspectives of β -glucans: the past, present, and future[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1906. DOI: 10.3390/ijms18091906.
- [91] Kalafati L, Kourtzelis I, Schulte-Schrepping J, *et al.* Innate immune training of granulopoiesis promotes anti-tumor activity[J]. *Cell*, 2020, 183(3): 771–785. e712. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.058.
- [92] Hong F, Hansen RD, Yan J, *et al.* Beta-glucan functions as an adjuvant for monoclonal antibody immunotherapy by recruiting tumoricidal granulocytes as killer cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(24): 9023–9031. DOI: 10.1002/cncr.11858.
- [93] Li B, Allendorf DJ, Hansen R, *et al.* Yeast beta-glucan amplifies phagocyte killing of iC3b-opsonized tumor cells *via* complement receptor 3-Syk-phosphatidylinositol 3-kinase pathway[J]. *J Immunol*, 2006, 177(3): 1661–1669. DOI: 10.4049/jimmunol.177.3.1661.
- [94] Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T, *et al.* Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3): 1079–1086. DOI: 10.1124/jpet.105.085415.
- [95] Quintin J, Saeed S, Martens JHA, *et al.* *Candida albicans* infection affords protection against reinfection *via* functional reprogramming of monocytes[J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(2): 223–232. DOI: 10.1016/j.chom.2012.06.006.
- [96] Li B, Cai Y, Qi C, *et al.* Orally administered particulate beta-glucan modulates tumor-capturing dendritic cells and improves antitumor T-cell responses in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(21): 5153–5164. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-0820.
- [97] Richter J, Kral V, Pohorska J, *et al.* Effects of β -glucan on natural killer cells in patients recovering from cancer treatment: clinical trial[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2016, 2(22): 26–30. DOI: 10.11648/j.ijcems.20160202.12.
- [98] Kodama N, Komuta K, Nanba H. Effect of maitake (*grifola frondosa*) d-fraction on the activation of NK cells in cancer patients[J]. *J Med Food*, 2003, 6(4): 371–377. DOI: 10.1089/109662003772519949.
- [99] Nagashima Y, Maeda N, Yamamoto S, *et al.* Evaluation of host quality of life and immune function in breast cancer patients treated with combination of adjuvant chemotherapy and oral administration of lentinula edodes mycelia extract[J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 853–859. DOI: 10.2147/ott.s44169.
- [100] Ostadrahimi A, Ziaei JE, Esfahani A, *et al.* Effect of beta glucan on white blood cell counts and serum levels of IL-4 and IL-12 in women with breast cancer undergoing chemotherapy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(14): 5733–5739. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.14.5733.
- [101] Tangen JM, Tierens A, Caers J, *et al.* Immunomodulatory effects of the agaricus blazei murrill-based mushroom extract andosan in patients with multiple myeloma undergoing high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomized, double blinded clinical study [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 718539. DOI: 10.1155/2015/718539.
- [102] Magnani M, Castro-Gomez RH, Aoki MN, *et al.* Effects of carboxymethyl-glucan from *saccharomyces cerevisiae* on the peripheral blood cells of patients with advanced prostate cancer[J]. *Exp Ther Med*, 2010, 1(5): 859–862. DOI: 10.3892/etm.2010.121.
- [103] Vetvicka V, Richter J, Svozil V, *et al.* Placebo-driven clinical trials of yeast-derived β -(1-3) glucan in children with chronic respiratory problems[J]. *Ann Transl Med*, 2013, 1(3): 26. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.07.01.
- [104] Wang JL, Bi Z, Zou JW, *et al.* Combination therapy with lentinan improves outcomes in patients with esophageal carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 5(3): 745–748. DOI: 10.3892/mmr.2011.718.
- [105] Ostadrahimi A, Esfahani A, Asghari Jafarabadi M, *et al.* Effect of beta glucan on quality of life in women with breast cancer

- undergoing chemotherapy: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Adv Pharm Bull*, 2014, 4(Suppl 1): 471-477. DOI: 10.5681/apb.2014.070.
- [106] Wang M, Bai Y, Pei J, *et al.* β -glucan combined with PD-1/PD-L1 checkpoint blockade for immunotherapy in patients with advanced cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 887457. DOI: 10.3389/fphar.2022.887457.
- [107] Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, *et al.* Immunomodulatory effect of pleuran (β -glucan from *pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections[J]. *Int Immunopharmacol*, 2013, 15(2): 395-399. DOI: 10.1016/j.intimp.2012.11.020.
- [108] Meng F. Bakers yeast beta-glucan decreases episodes of common childhood illness in 1 to 4 years old children during cold season in China[J]. *J Nutr Food Sci*, 2016, 6(4): 518. DOI: 10.4172/2155-9600.1000519.
- [109] Kirmaz C, Bayrak P, Yilmaz O, *et al.* Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2005, 16(2): 128-134.
- [110] Talbott SM, Talbott JA, Talbott TL, *et al.* β -glucan supplementation, allergy symptoms, and quality of life in self-described ragweed allergy sufferers[J]. *Food Sci Nutr*, 2013, 1(1): 90-101. DOI: 10.1002/fsn3.11.
- [111] 施秉银. 硒对甲状腺影响的探索与发现[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2016, 32(1): 4-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2016.01.002.
- [112] 李娜, 杨帆, 胡蕴, 等. 甲状腺球蛋白及其抗体研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(8): 869-872. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2017.08.018.
- [113] Zuo Y, Li Y, Gu X, *et al.* The correlation between selenium levels and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(4): 4398-4408. DOI: 10.21037/apm-21-449.
- [114] Zheng H, Wei J, Wang L, *et al.* Effects of selenium supplementation on Graves' disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3763565. DOI: 10.1155/2018/3763565.
- [115] Cai X, Wang C, Yu W, *et al.* Selenium exposure and cancer risk: an updated meta-analysis and meta-regression[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19213. DOI: 10.1038/srep19213.
- [116] Vunta H, Belda BJ, Arner RJ, *et al.* Selenium attenuates pro-inflammatory gene expression in macrophages[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2008, 52(11): 1316-1323. DOI: 10.1002/mnfr.200700346.
- [117] Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M, *et al.* The effect of parenteral selenium on outcomes of mechanically ventilated patients following sepsis: a prospective randomized clinical trial[J]. *Ann Intensive Care*, 2015, 5(1): 29. DOI: 10.1186/s13613-015-0071-y.
- [118] Kong L, Wu Q, Liu B. The impact of selenium administration on severe sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Afr Health Sci*, 2021, 21(1): 277-285. DOI: 10.4314/ahs.v21i1.36.
- [119] Huang Z, Liu Y, Qi G, *et al.* Role of vitamin A in the immune system[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(9): 258. DOI: 10.3390/jcm7090258.
- [120] Imdad A, Mayo-Wilson E, Haykal MR, *et al.* Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 3(3): Cd008524. DOI: 10.1002/14651858.CD008524.pub4.
- [121] Aibana O, Franke MF, Huang CC, *et al.* Impact of vitamin A and carotenoids on the risk of tuberculosis progression[J]. *Clin Infect Dis*, 2017, 65(6): 900-909. DOI: 10.1093/cid/cix476.
- [122] Qi YJ, Niu QL, Zhu XL, *et al.* Relationship between deficiencies in vitamin A and E and occurrence of infectious diseases among children[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 5009-5012.
- [123] Kartasurya MI, Marks GC, Ahmed F, *et al.* Effect of zinc and vitamin A supplementation on immune responses in Indonesian pre-schoolers[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2020, 29(4): 732-742. DOI: 10.6133/apjcn.202012_29(4).0008.
- [124] Ahmad SM, Raqib R, Huda MN, *et al.* High-dose neonatal vitamin A supplementation transiently decreases thymic function in early infancy[J]. *J Nutr*, 2020, 150(1): 176-183. DOI: 10.1093/jn/nxz193.
- [125] Yakoob MY, Qadir M, Hany OE. Vitamin A supplementation for prevention and treatment of malaria during pregnancy and childhood: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2018, 8(1-2): 20-28. DOI: 10.2991/j.jegh.2018.04.104.
- [126] Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, *et al.* ESPEN micronutrient guideline[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(6): 1357-1424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015.
- [127] Li YR, Zhu H. Vitamin C for sepsis intervention: from redox biochemistry to clinical medicine[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(12): 4449-4460. DOI: 10.1007/s11010-021-04240-z.
- [128] Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function[J]. *Nutrients*, 2017, 9(11): 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
- [129] Bozonet SM, Carr AC. The role of physiological vitamin C concentrations on key functions of neutrophils isolated from healthy individuals[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6): 1363. DOI: 10.3390/nu11061363.
- [130] Ran L, Zhao W, Wang J, *et al.* Extra dose of vitamin C based on a daily supplementation shortens the common cold: a meta-analysis of 9 randomized controlled trials[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1837634. DOI: 10.1155/2018/1837634.
- [131] Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, *et al.* The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 574029. DOI: 10.3389/fimmu.2020.574029.
- [132] Żychowska M, Grzybkowska A, Zasada M, *et al.* Effect of six weeks 1000 mg/day vitamin C supplementation and healthy training in elderly women on genes expression associated with the immune response — a randomized controlled trial[J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2021, 18(1): 19. DOI: 10.1186/s12970-021-00416-6.
- [133] Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2014, 6(7): 2572-2583. DOI: 10.3390/nu6072572.
- [134] Milani GP, Macchi M, Guz-Mark A. Vitamin C in the treatment of COVID-19[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1172. DOI: 10.3390/nu13041172.
- [135] Hemilä H. Vitamin C and infections[J]. *Nutrients*, 2017, 9(4): 339. DOI: 10.3390/nu9040339.
- [136] Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, *et al.* Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 300. DOI: 10.1186/s13054-017-1891-y.

- [137] Carr AC, Spencer E, Dixon L, *et al.* Patients with community acquired pneumonia exhibit depleted vitamin C status and elevated oxidative stress[J]. *Nutrients*, 2020, 12(5): 1318. DOI: 10.3390/nu12051318.
- [138] Xing X, Xu M, Yang L, *et al.* The efficacy of intravenous vitamin C in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(5): 2630–2639. DOI: 10.1016/j.clnu. 2021. 03. 007.
- [139] Holford P, Carr AC, Jovic TH, *et al.* Vitamin C — an adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19[J]. *Nutrients*, 2020, 12(12): 3760. DOI: 10.3390/nu12123760.
- [140] Lamontagne F, Masse MH, Menard J, *et al.* Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2387–2398. DOI: 10.1056/NEJMoa2200644.
- [141] Calcuttawala F. Nutrition as a key to boost immunity against COVID-19[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2022, 49: 17–23. DOI: 10.1016/j.clnesp. 2022. 04. 007.
- [142] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2023 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社. 2023. 427–428.
- [143] Chen S, Zhao W, Zhang B, *et al.* Clinical effect of intravenous vitamin C on viral myocarditis in children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 3082437. DOI: 10.1155/2019/3082437.
- [144] 王青, 刘晓燕. 免疫球蛋白联合维生素 C 辅助治疗小儿病毒性心肌炎的临床疗效及其对心肌损伤的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2022, 15(9): 141–143. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r. 2022. 09. 042.
- [145] Bejiqi R, Retkocer R, Maloku A, *et al.* The diagnostic and clinical approach to pediatric myocarditis: a review of the current literature[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(1): 162–173. DOI: 10.3889/oamjms. 2019. 010.
- [146] Buondonno I, Rovera G, Sassi F, *et al.* Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178463. DOI: 10.1371/journal.pone.0178463.
- [147] Rodríguez-Carrio J, Alperi-López M, Naves-Díaz M, *et al.* Vitamin D receptor polymorphism and DHCR7 contribute to the abnormal interplay between vitamin D and lipid profile in rheumatoid arthritis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2546. DOI: 10.1038/s41598-019-38756-8.
- [148] 卢婷. 25 羟基维生素 D 与桥本甲状腺炎的关系探讨[J]. *山西医药杂志*, 2022, 51(2): 203–205. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926. 2022. 02. 023.
- [149] 康璇, 周宇, 李俊, 等. 成人隐匿性自身免疫性糖尿病患者血清维生素 D 水平及其临床意义[J]. *皖南医学院学报*, 2021, 40(6): 535–538. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0217. 2021. 06. 007.
- [150] Quraishi SA, Litonjua AA, Moromizato T, *et al.* Association between prehospital vitamin D status and hospital-acquired bloodstream infections[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(4): 952–959. DOI: 10.3945/ajcn.113.058909.
- [151] 樊慧苏, 林建军, 雷后兴, 等. 反复社区获得性肺炎血清维生素 D、免疫球蛋白及碱性磷酸酶水平研究[J]. *中国基层医药*, 2017, 24(8): 1144–1148. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706. 2017. 08. 006.
- [152] 夏维波, 章振林, 林华, 等. 维生素 D 及其类似物临床应用共识[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2018, 11(1): 1–19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6706. 2018. 01. 001.
- [153] 李双凤, 马超, 王伟, 等. 维生素 D 佐治特发性荨麻疹患者的效果及对其 T 淋巴细胞亚群、体液免疫水平的影响[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2021, 20(4): 358–361. DOI: 10.3969/j.issn.1672-0709. 2021. 04. 007.
- [154] 闫登科, 李美娇, 黄瑞娜. 维生素 D3 对乙型肝炎肝硬化代偿期患者肝功能、肝纤维化指标及免疫因子的影响[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2021, 31(7): 613–615. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264. 2021. 07. 010.
- [155] 骆宁, 柴静, 林雨薇. 维生素 D3 联合恩替卡韦对乙型肝炎肝硬化代偿期患者外周血 T 淋巴细胞水平及肝纤维化指标的影响[J]. *肝脏*, 2019, 24(7): 795–798. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704. 2019. 07. 024.
- [156] 王艳, 魏兰, 白静, 等. 厄贝沙坦联合活性维生素 D 治疗 IgA 肾病的临床效果及其对免疫功能和 TGF- β_1 、sTfR 的影响[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(6): 42–46. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0264. 2019. 06. 012.
- [157] Sharifi A, Vahedi H, Nedjat S, *et al.* Effect of single-dose injection of vitamin D on immune cytokines in ulcerative colitis patients: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Apmis*, 2019, 127(10): 681–687. DOI: 10.1111/apm.12982.
- [158] El Amrousy D, El Ashry H, Hodeib H, *et al.* Vitamin D in children with inflammatory bowel disease: a randomized controlled clinical trial[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55(9): 815–820. DOI: 10.1097/mcg.0000000000001443.
- [159] Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, *et al.* Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9824): 1419–1427. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)61650-4.
- [160] Ganmaa D, Uyanga B, Zhou X, *et al.* Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(4): 359–368. DOI: 10.1056/NEJMoa1915176.
- [161] Brett NR, Lavery P, Agellon S, *et al.* Vitamin D status and immune health outcomes in a cross-sectional study and a randomized trial of healthy young children[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 680. DOI: 10.3390/nu10060680.
- [162] Tangpricha V, Lukemire J, Chen Y, *et al.* Vitamin D for the immune system in cystic fibrosis (DISC): a double-blind, multi-center, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 109(3): 544–553. DOI: 10.1093/ajcn/nqy291.
- [163] Rolf L, Muris AH, Theunissen R, *et al.* Vitamin D₃ supplementation and the IL-2/IL-2R pathway in multiple sclerosis: attenuation of progressive disturbances? [J]. *J Neuroimmunol*, 2018, 314: 50–57. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.11.007.
- [164] Muris AH, Smolders J, Rolf L, *et al.* Immune regulatory effects of high dose vitamin D₃ supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFN β ; the SOLARIUM study[J]. *J Neuroimmunol*, 2016, 300: 47–56. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.09.018.
- [165] Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, *et al.* The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2022, 18(2): 96–110. DOI: 10.1038/s41574-021-00593-z.
- [166] Correale J, Ysraelit MC, Gaitán MI. Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 5): 1146–1160. DOI: 10.1093/brain/awp033.