

胃肠肿瘤的精准营养治疗

周达 王世杰 王新颖

南京大学医学院附属金陵医院(解放军东部战区总医院)普通外科,南京 210002

通信作者:王新颖,Email:wangxinying@nju.edu.cn

【摘要】 胃肠肿瘤的发生和进展多与个体遗传背景、不良生活方式以及不合理饮食等有关,营养也在其中发挥重要作用。传统的营养支持治疗方式,虽然能够满足部分胃肠肿瘤患者的营养需求,但显然无法适应新形势下胃肠肿瘤的整体治疗需要。精准营养治疗又称个性化营养治疗,是指在考察个体遗传背景、生活特征、代谢指标、肠道微生物特征和生理状态因素的基础上,通过大数据分析,进行安全、高效的个体化营养干预,以达到预防和治疗慢性疾病的目的。本文围绕营养和胃肠肿瘤的关系,探讨精准营养治疗在胃肠肿瘤中的进展,期望实现有效的个性化干预方案,改善胃肠肿瘤患者的临床结局,提升胃肠肿瘤的整体治疗水平。

【关键词】 胃肿瘤; 结直肠肿瘤; 精准营养治疗

基金项目:江苏省重点研发计划(BE2022822)

Precision nutritional therapy in gastrointestinal tumor

Zhou Da, Wang Shijie, Wang Xinying

Department of General Surgery, Nanjing Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Wang Xinying, Email: wangxinying@nju.edu.cn

【Abstract】 Apart from individual genetic background, unhealthy lifestyle and diet, etc., nutrition also plays an important role in the occurrence and progression of gastrointestinal tumors. Although some patients with gastrointestinal tumors can be satisfied with the traditional nutritional support, it is apparently inadequate for the systemic management of all patients. Precision nutrition support, also known as personalized nutrition support, refers to safe and efficient individualized nutrition intervention based on the investigation of individual genetic background, life characteristics, metabolic indicators, intestinal microbial characteristics, and physiological status factors through big data analysis for the prevention and treatment of chronic diseases. This review focuses on the relationship between nutrition and gastrointestinal tumors and discusses the progress of precision nutrition support therapy in the gastrointestinal tumors. Based on this, we hope to achieve effective personalized intervention protocols, and improve the clinical outcome and the overall oncology care of gastrointestinal tumors.

【Key words】 Gastric neoplasms; Colorectal neoplasms; Precision nutritional therapy

Fund program: Jiangsu Province Key Research and Development Project (BE2022822)

胃肠肿瘤是我国发病率和死亡率均名列前茅的肿瘤,大多数胃肠肿瘤患者在诊断时已处于进展期,根治性手术及多学科综合治疗成为主要手段^[1]。由于代谢紊乱与炎性因子的释放,加上肿瘤

病变位置累及消化道,甚至因压迫或梗阻导致进食困难,常影响患者消化吸收。因此,胃肠道肿瘤患者营养不良的发生率偏高,其中进展期胃癌患者营养不良发生率高达 76.23%^[2]。营养不良不仅会增

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231212-00212

收稿日期 2023-12-12 本文编辑 朱雯洁

引用本文:周达,王世杰,王新颖. 胃肠肿瘤的精准营养治疗[J]. 中华胃肠外科杂志, 2024, 27(3): 225-230.

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20231212-00212.



加患者术后并发症,还会加重放化疗的不良反,导致治疗中断,影响长期生存。

欧洲临床营养与代谢学会建议,在精准医学背景下对癌症患者实施精准营养干预,提高营养摄入量,可减轻癌症患者化疗导致的不良反,提高生活质量,改善临床预后和降低复发风险。不同于以往经验性的营养治疗手段,精准营养被定义为综合考虑遗传、饮食习惯和膳食模式、昼夜节律、健康状况、社会经济和社会心理特征、饮食环境、体力活动和微生物组等因素,制定与个体和群体健康相关的全面、动态营养建议的整体策略^[3]。随着基因、蛋白质、代谢以及微生物组学等新技术的成熟,将有利于精确地了解胃肠肿瘤患者机体的代谢特征及生理状态,从而制定出精准有效的个体化营养方案,提升胃肠肿瘤的整体治疗水平。本文围绕营养和胃肠肿瘤的关系,探讨精准营养治疗在胃肠肿瘤中的进展。

一、个体遗传背景

基因组包含一套完整的个人遗传背景,基因-营养相互作用可共同影响个体的健康和疾病状态^[4]。营养基因组学是一项用于探究营养物质如何通过调控机体基因的转录与翻译表达,最终影响细胞代谢的学科^[5]。根据营养基因组学理论,饮食可以直接或间接地影响人类基因组,调节基因产物的表达,影响包括衰老、感染和癌症的发生与发展在内的各种生物过程^[6]。营养基因组学试图在全基因组范围内,揭示与饮食相关的疾病风险基因,通过饮食控制预防疾病的发生^[7]。荟萃分析显示,食用红肉或其加工物会增加患胃癌的风险,其可能的原因是血红素铁有助于内源性致癌N-亚硝基化合物(NOC)的形成,从而诱导P53突变促使胃癌的发生^[8]。与之相反的是,膳食纤维食品被认为可以清除亚硝酸盐,降低胃中亚硝酸盐浓度,降低胃癌的发生率^[9]。膳食纤维的产物阿魏酸和香豆酸可以通过抑制CCNA2、CCNB1、MYC等基因的表达,发挥延缓细胞周期进程和抗癌作用^[10]。但过量长期摄入可溶性膳食纤维(如菊粉占比>15%)时,却能够显著促进结直肠癌的生长^[11]。

同时,基因谱也会通过改变食品生物活性成分的吸收和代谢,影响人体对食物中生物活性成分的反应。基因营养学就是用来探究食物代谢中由基因决定的个体间差异^[4]。肿瘤患者免疫功能往往受到抑制,营养不良会进一步加重免疫功能紊

乱^[12]。 ω -3多不饱和脂肪酸(ω -3 PUFA)作为新型免疫营养素,不仅可以诱导胃癌细胞凋亡,还可降低胃肠肿瘤围手术期炎症因子水平,并改善胃肠道肿瘤术后的肝功能损伤^[13]。然而,并非所有的胃肠肿瘤患者均能从中获益。Francis等^[14]分析了英国生物银行的73 962份样本发现,只有携带次要等位基因的个体才能从补充 ω -3 PUFA中获益。因此,充分利用营养基因组学和营养基因学新技术,能最大限度实现精准营养,达到膳食补充剂的最大效益。

二、代谢特征

由于肿瘤细胞需要为不受控制的过度增殖提供能量,并与其他正常细胞竞争营养物质,因此恶性肿瘤的代谢具有独特的表现,其中代谢重编码是恶性肿瘤的代谢特征之一^[15]。肿瘤细胞的代谢重编码主要涉及的途径包括有氧糖酵解(Warburg效应)、脂质合成代谢、谷氨酰胺分解代谢、一碳代谢和磷酸戊糖途径^[16-17]。不同特征代谢表型可用于早期癌症诊断和临床治疗的选择、以及作为治疗反应的生物标志物^[18-19]。目前,各种代谢组学技术能够对机体的小分子代谢物质实现精准的定性和定量分析,从而更深层次地探明个体的内在代谢特征^[20]。营养代谢组学作为营养与代谢组学相结合的新兴领域,已成为精准营养治疗研究的重要方法,用来评估个体对各种食物和饮食的代谢反,并寻找特定饮食和生活方式暴露的新型的生物标志物。

胃癌组织中脂质代谢的多种途径与正常组织之间存在显著差异,最显著的表现是脂肪酸 β 氧化明显下调,磷脂代谢明显上调^[21]。甾醇 α -酰基转移酶1是胆固醇酯生物合成的关键酶,已被证实可以通过调节脂质合成促进胃癌淋巴结转移^[22];未来可用作胃癌TNM分期的分子标志物和预防胃癌术后复发的治疗靶点。同时,胃癌患者血清中短链脂肪酸(丙酸、丁酸)浓度较健康人显著降低,通过将丁酸盐与传统化疗药物联合使用,可显著增强胃癌化疗疗效,抑制胃癌术后复发^[23-24]。丁酸盐主要由肠道微生物发酵膳食纤维产生,因此,合理地增加膳食纤维摄入不仅能够降低胃癌发生风险,还能延缓胃癌进展^[9]。肿瘤细胞摄入大量的谷氨酰胺的现象被称为“谷氨酰胺成瘾”,是结直肠癌组织的代谢紊的特征之一。谷氨酰胺缺失可以通过调节能量代谢、细胞周期和氧化稳态抑制结直肠肿瘤细胞

增殖^[25]；目前研制的谷氨酰胺拮抗剂 DON 的前体药物,在动物实验中已经显示出良好的抗肿瘤效果,有望增加结直肠癌的新辅助化疗效果^[26]。而在结直肠癌手术切除后,肠外营养中添加谷氨酰胺,可改善结直肠癌手术患者的白蛋白水平,显著减少术后并发症^[27]。这说明,在不同的抗肿瘤治疗阶段,营养物质的补充可能发挥着不同的效果,更加体现了精准营养治疗的重要性。未来基于营养代谢组学的深入研究,可以更全面地了解不同遗传、疾病和饮食等背景下的个体综合代谢情况,实行精准营养治疗以预防胃肠肿瘤的发生、或延缓胃肠肿瘤的进展。

三、肠道微生物组特征

人类的胃肠道被称为密度最高的“生态系统”之一,受到遗传、环境与饮食等多种因素的影响,个体的肠道微生物组成具有显著的特异性,这为我们利用微生物组进行精准医疗与营养提供了新的机遇^[28]。同时,肠道微生物群通过直接或间接地作用于机体,调节免疫和代谢等生理活动,肠道微生物的生态失衡(益生菌减少或有害菌增多)可能会促进相关疾病发生^[29]。

饮食对肠道菌群的组成有主导作用,即便只有数天的饮食习惯改变,也会显著改变肠道微生物的构成^[30]。通过设计饮食干预来控制肠道微生物群组成,可能是预防结直肠癌的一种有希望的方法^[31]。动物研究结果表明,地中海饮食组合可以增加肠道乳酸杆菌的丰度,减少结肠病变的数量,防止息肉的发生^[32]。一项纳入 17 项研究的荟萃分析显示,地中海饮食人群的微生物组成有助于维持肠道屏障功能和减少炎症反应,可能是由于该人群的肠道微生物群中具核梭杆菌丰度明显减少,而具核梭杆菌已经被证实,可以通过激活内质网应激途径促进黏膜屏障的破坏^[33]。益生菌是有益宿主健康的活性微生物,例如双歧杆菌、乳酸菌和酵母菌等。益生菌可以通过降低宿主炎症反应、促进肿瘤细胞凋亡与增强免疫系统等方式抑制肿瘤生长,在预防胃肠肿瘤发生和增强化疗效果方面发挥重要作用^[34]。干酪乳杆菌提取物可以通过抑制 NF- κ B 和 mTOR 介导的信号通路,诱导胃癌细胞凋亡^[35]；真杆菌、梭状芽孢杆菌与瘤胃球菌等还能通过产生丁酸诱导胃癌细胞线粒体凋亡,以减少胃癌发生风险^[23]。在结直肠癌动物模型中,谷氨酸衍生物沙利度胺与丁酸梭菌联用,可通过激活 caspase-3 凋亡,

显著增强顺铂的抗癌作用,并通过抑制脑和结肠的神经递质(如 5-羟色胺和速激肽)改善化疗引起的恶心和呕吐^[36]。化疗失败是导致结直肠癌患者复发和预后不良的主要原因,研究发现,结直肠癌患者肠道中有害菌——核梭杆菌促进了结直肠癌对化疗的耐药,靶向核梭杆菌及其相关途径可改善化疗耐受性,提高结直肠癌患者的术后临床结局^[37]。通过微生物组学针对性调节饮食结构,寻找更多有意义的益生菌和有害菌,可以为宿主创造更加有利的肠道微生态环境,可能会预防胃肠肿瘤的发生或减缓其发展,但仍需大样本的前瞻性研究进行研究。

四、生活方式

健康的生活方式包括戒烟、限酒、地中海饮食和体育活动等,这些生活方式能够预防和延缓胃肠肿瘤的发生发展。德国一项纳入 7 550 例患者的大样本病例对照研究,通过对健康生活方式评分、多基因风险评分(90 个单核苷酸多态性)和结肠镜检查的分析发现,坚持健康的生活方式可以进一步降低遗传决定的结直肠癌风险。而多项系统性综述已经证实,久坐、西式生活等不良生活特征能分别显著增加胃肠肿瘤发病率(上升 29%)和死亡率(上升 52%)^[38-39]。其中体育运动发挥了重要的作用,不同的运动强度,其效果也不同。一项 Meta 分析结果显示,与运动不足相比,中等运动强度能够降低消化道肿瘤发生风险(RR=0.89),而高强度运动可能会增加其发生风险(RR=1.11),但差异并无统计学意义^[40]。此外,以功能锻炼为基石的预康复方案也广泛应用于胃肠肿瘤的术前治疗,预康复能够有效减少胃癌术后炎症反应,加速术后胃肠功能恢复,减少结直肠癌患者术后并发症、住院时间和花费,改善患者生活质量。但是目前最佳身体活动的量、频率、强度和持续时间尚不明确,因此在实施精准营养治疗时,监测患者的活动能力应被视为一个核心的因素。

可穿戴医疗设备的研发与应用,能精准而实时地收集一切与个体生活方式相关的数据,并建立个体的营养数字档案,以用于营养大数据分析。目前,有学者已经研发出了“NutriTrek”的可穿戴汗液监测设备,能够实现无创、原位、长期地从汗液中实时监测多种人体健康相关的代谢物以及营养物分子,并成功用于糖尿病、肥胖症和 COVID-19 患者体内支链氨基酸的动态评估,可实现营养状况的动态

评估和代谢综合征风险因素的个性化监测^[41]。而在胃肠肿瘤方面,可穿戴设备的应用也初见成效。如在移动医疗(mHealth)平台的支持下,能够无缝地跟踪胃癌术后患者的康复情况(总体依从性为95.5%),并可以将主观的运动量转化为客观的、可测量的参数,用于后续胃癌综合分析^[42];对于结直肠癌化疗患者,在应用为期12周的可穿戴设备监测后,在改善体力活动的同时,还能够显著增加下肢力量和心肺耐力,并显著缓解疲劳和恶心呕吐症状^[43]。期待未来构建更多可穿戴个体化的营养检测设备、技术和信息技术平台,以实现精准的营养状况评估,有效反馈营养与抗肿瘤治疗效果,便于实时调整方案,从而实现适合于胃肠肿瘤的精准确营养治疗。

五、生理状态

胃肠肿瘤患者的生理状态(如营养元素水平和营养状态)已发生显著改变,因此,针对其生理状态特点进行个体化治疗也是实施精准营养治疗的重要环节。近年有研究发现,肿瘤患者会发生某些特殊营养素(如谷氨酰胺、蛋氨酸)的变化,通过针对谷氨酰胺对肿瘤细胞氮代谢的重要性进行营养干预,可能会靶向降低肿瘤细胞增殖^[44]。二十二碳五烯酸和二十碳四烯酸属于多不饱和脂肪酸,能够调节机体免疫状态。研究发现,结直肠癌患者中多不饱和脂肪酸去饱和酶的活性升高,可能导致多不饱和脂肪酸代谢异常^[45];因此,可通过增加饮食中多不饱和脂肪酸的含量,延长结直肠癌患者术后3年总体生存率和无病生存率^[46]。多不饱和脂肪酸也能够抑制胃癌增殖,笔者团队正在进行一项随机对照研究,探讨免疫营养对胃癌术后长期无病生存的影响,以进一步阐明免疫营养对胃肠肿瘤的作用^[47]。铁作为一种重要的营养元素,是维持人体呼吸、造血和免疫功能的必须物质。健康人体储存铁(血清铁、铁蛋白)与发生胃癌的风险显著负相关^[48];而当胃癌发生后,血清铁蛋白浓度 $>151.5 \mu\text{g/L}$ 时,其术后3年总体生存率显著降低^[49]。这也提示,营养素水平在胃肠肿瘤的不同状态中发挥着不同的作用。

根据患者的营养状态、胃肠道功能状态施行个性化的营养治疗,避免笼统给予营养物质,能够显著改善患者的临床结局。Schuetz团队对EFFORT试验进行了二次分析(包括84例胃肠道肿瘤患者),根据NRS2002进行营养风险筛查后再使用Harris-Benedict公式进行热量预测,并规定每日摄

入蛋白质为1.2~1.5 g/kg,上述个体化营养支持策略相较于常规饮食的患者,能够将显著降低患者2个月内的病死率(下降17%)^[50]。笔者团队在国内首次展开“外科患者围手术期规范化营养管理”的多中心大样本临床研究,术后根据患者胃肠道功能进行了分层研究发现:(1)在术后第2天无法耐受30%目标热卡肠内营养的患者中,早期(术后第3天)启动补充性肠外营养者相较于晚期(术后第8天)补充性肠外营养者,术后感染并发症发病率更低(8.7%比18.4%),解决了术后患者补充性肠外营养启动时机的关键问题^[51];(2)在术后第2天可耐受30%目标热卡肠内营养的患者中,术后1周内肠内营养剂量逐步达到全量的患者相较于术后第3天即达到全量的患者,术后感染率并无明显增加(8.5%比9.2%),而胃肠道不良反应的发生率更低(29.1%比15.5%),从而解决了术后肠内营养达到目标热卡模式的问题^[52]。同时将这两项研究进行二次分析后发现,无论采用何种营养支持策略(早期肠内营养或联合早期补充性肠外营养),早期达到能量目标均与较少的院内感染和临床结局改善相关^[53]。由此提示,后续的研究应该结合胃肠道患者不同阶段的营养元素水平和营养状态,给予更加准确的个体化营养治疗。

六、展望

精准营养治疗作为国家《国民营养计划2017—2030》和《健康中国行动2019—2030》的重要一环,能够有效延缓、阻断甚至逆转胃肠肿瘤的发生和疾病进展,实现国民健康预防与疾病治疗的关口前移。精准营养治疗在胃肠肿瘤中的有效实施,离不开对个体的基因检测、代谢状况、肠道微生物、生活方式和生理状态等指标行精准化的测量,这依赖于各种组学检测手段、分子标志物的寻找和个体营养状态监测技术的不断更新升级。

为了推动精准营养治疗在胃肠肿瘤的更深层次的应用,未来的研究需要聚焦于明确精准营养治疗在胃肠肿瘤患者的需求,在疾病不同阶段结合个体营养吸收能力来制定营养治疗的标准;更加精准的营养治疗策略,通过采集患者的血液、粪便、肿瘤等样本,制定合适的调查问卷、APP收集患者的生活特征、饮食习惯等,通过大数据分析技术,制定更加个性化的营养治疗方案;多利用高科技技术,构建便携式设备,开发适合胃肠肿瘤患者的精准营养治疗产品,提升营养治疗的效能;开发和建立更加先进的

胃肠肿瘤治疗前后的精准营养治疗评估技术,以更高效地反映营养干预的效果,及时调整治疗方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 何小双,徐丽娜,刘冬,等.基于年龄-时期-队列模型的2005—2016年中国老年人恶性肿瘤流行特征分析[J].中华肿瘤防治杂志,2023,30(11):631-638. DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.11.01.
- [2] 赵群,李勇,乔喜,等.进展期胃癌患者营养状况及生活质量评估的临床研究[J].肠外与肠内营养,2015,22(4):217-221. DOI:10.16151/j.1007-810x.2015.04.008.
- [3] 刘琰,陈伟.精准营养新定义:理念与落实[J].中华预防医学杂志,2022,56(2):151-153. DOI:10.3760/cma.j.cn112150-20210727-00713.
- [4] Ahluwalia MK. Nutrigenetics and nutrigenomics-A personalized approach to nutrition[J]. Adv Genet, 2021, 108:277-340. DOI: 10.1016/bs.adgen.2021.08.005.
- [5] Marcum JA. Nutrigenetics/nutrigenomics, personalized nutrition, and precision healthcare[J]. Curr Nutr Rep, 2020,9(4):338-345. DOI:10.1007/s13668-020-00327-z.
- [6] Riscuta G. Nutrigenomics at the interface of aging, lifespan, and cancer prevention[J]. J Nutr, 2016, 146(10): 1931-1939. DOI: 10.3945/jn.116.235119.
- [7] Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies [J]. Nat Rev Genet, 2003, 4(4): 315-322. DOI: 10.1038/nrg1047.
- [8] 曾瑶池,胡敏予.食物中N-亚硝基化合物与肿瘤关系的研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(2):151-155. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5269.2008.02.019.
- [9] Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2013, 145(1): 113-120. e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.001.
- [10] Janicke B, Hegardt C, Krogh M, et al. The antiproliferative effect of dietary fiber phenolic compounds ferulic acid and p-coumaric acid on the cell cycle of Caco-2 cells[J]. Nutr Cancer, 2011, 63(4): 611-622. DOI: 10.1080/01635581.2011.538486.
- [11] Yang J, Wei H, Lin Y, et al. High soluble fiber promotes colorectal tumorigenesis through modulating gut microbiota and metabolites in mice[J]. Gastroenterology, 2023 :S0016-5085(23)05139-05139 [pii]. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.10.012.
- [12] Xu LN, Xu YY, Li GP, et al. Effect of postoperative ω -3 fatty acid immunonutritional therapy on NK cell gene methylation in elderly patients with gastric cancer[J]. Curr Med Sci, 2022,42(2):373-378. DOI:10.1007/s11596-022-2567-7.
- [13] 蒋林,于健春. ω -3多不饱和脂肪酸在胃癌治疗中的研究进展[J].肠外与肠内营养,2019,26(3):179-183. DOI:10.16151/j.1007-810x.2019.03.011.
- [14] Francis M, Li C, Sun Y, et al. Genome-wide association study of fish oil supplementation on lipid traits in 81,246 individuals reveals new gene-diet interaction loci[J]. PLoS Genet, 2021,17(3):e1009431. DOI: 10.1371/journal.pgen.1009431.
- [15] Vander Heiden MG, DeBerardinis RJ. Understanding the intersections between metabolism and cancer biology [J]. Cell, 2017,168(4):657-669. DOI:10.1016/j.cell.2016.12.039.
- [16] Schulze A, Harris AL. How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption[J]. Nature, 2012,491(7424):364-373. DOI:10.1038/nature11706.
- [17] Reinfeld BI, Madden MZ, Wolf MM, et al. Cell-programmed nutrient partitioning in the tumour microenvironment[J]. Nature, 2021,593(7858):282-288. DOI:10.1038/s41586-021-03442-1.
- [18] Mao W, Cai Y, Chen D, et al. Statin shapes inflamed tumor microenvironment and enhances immune checkpoint blockade in non-small cell lung cancer[J]. JCI Insight, 2022,7(18):e161940. DOI:10.1172/jci.insight.161940.
- [19] Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(4):333-358. DOI: 10.3322/caac.21670.
- [20] O'Gorman A, Brennan L. Metabolomic applications in nutritional research: a perspective[J]. J Sci Food Agric, 2015,95(13):2567-2570. DOI: 10.1002/jsfa.7070.
- [21] Xiong Z, Lin Y, Yu Y, et al. Exploration of lipid metabolism in gastric cancer: a novel prognostic genes expression profile[J]. Front Oncol, 2021, 11: 712746. DOI: 10.3389/fonc.2021.712746.
- [22] Zhu T, Wang Z, Zou T, et al. SOAT1 promotes gastric cancer lymph node metastasis through lipid synthesis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 769647. DOI: 10.3389/fphar.2021.769647.
- [23] Zhang K, Ji X, Song Z, et al. Butyrate inhibits gastric cancer cells by inducing mitochondriamediated apoptosis[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2023, 26(3): 630-638. DOI: 10.2174/1386207325666220720114642.
- [24] Kim YL, Lee W, Chung SH, et al. Metabolic alterations of short-chain fatty acids and TCA cycle intermediates in human plasma from patients with gastric cancer[J]. Life Sci, 2022,309:121010. DOI:10.1016/j.lfs.2022.121010.
- [25] Spada M, Piras C, Diana G, et al. Glutamine starvation affects cell cycle, oxidative homeostasis and metabolism in colorectal cancer cells[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(3):683. DOI:10.3390/antiox12030683.
- [26] Leone RD, Zhao L, Englert JM, et al. Glutamine blockade induces divergent metabolic programs to overcome tumor immune evasion[J]. Science, 2019,366(6468):1013-1021. DOI:10.1126/science.aav2588.
- [27] Tang G, Pi F, Qiu YH, et al. Postoperative parenteral glutamine supplementation improves the short-term outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a propensity score matching study[J]. Front Nutr, 2023, 10:1040893. DOI:10.3389/fnut.2023.1040893.
- [28] Bashiardes S, Godneva A, Elinav E, et al. Towards utilization of the human genome and microbiome for personalized nutrition[J]. Curr Opin Biotechnol, 2018, 51: 57-63. DOI: 10.1016/j.copbio.2017.11.013.
- [29] Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, et al. Current understanding of the human microbiome[J]. Nat Med, 2018,24(4):392-400. DOI:10.1038/nm.4517.
- [30] Frame LA, Costa E, Jackson SA. Current explorations of nutrition and the gut microbiome: a comprehensive evaluation of the review literature[J]. Nutr Rev, 2020, 78(10):798-812. DOI:10.1093/nutrit/nuz106.
- [31] Taghinezhad-S S, Mohseni AH, Fu X. Intervention on gut

- microbiota may change the strategy for management of colorectal cancer[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021,36(6): 1508-1517. DOI:10.1111/jgh.15369.
- [32] Piazzzi G, Prossomariti A, Baldassarre M, et al. A mediterranean diet mix has chemopreventive effects in a murine model of colorectal cancer modulating apoptosis and the gut microbiota[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:140. DOI: 10.3389/fonc.2019.00140.
- [33] Illescas O, Rodríguez-Sosa M, Gariboldi M. Mediterranean diet to prevent the development of colon diseases: a meta-analysis of gut microbiota studies[J]. *Nutrients*, 2021,13(7):2234. DOI:10.3390/nu13072234.
- [34] Wang Y, Han W, Wang N, et al. The role of microbiota in the development and treatment of gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1224669. DOI: 10.3389/fonc.2023.1224669.
- [35] Hwang JW, Baek YM, Yang KE, et al. Lactobacillus casei extract induces apoptosis in gastric cancer by inhibiting NF- κ B and mTOR-mediated signaling[J]. *Integr Cancer Ther*, 2013, 12(2):165-173. DOI: 10.1177/1534735412442380.
- [36] Zhao X, Wu H, Zhu R, et al. Combination of thalidomide and Clostridium butyricum relieves chemotherapy-induced nausea and vomiting via gut microbiota and vagus nerve activity modulation[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1220165. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1220165.
- [37] Yu T, Guo F, Yu Y, et al. Fusobacterium nucleatum promotes chemoresistance to colorectal cancer by modulating autophagy[J]. *Cell*, 2017,170(3):548-563. DOI: 10.1016/j.cell.2017.07.008.
- [38] Zhang YB, Pan XF, Chen J, et al. Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(7): 1085-1093. DOI: 10.1038/s41416-020-0741-x.
- [39] Lu L, Mullins CS, Schafmayer C, et al. A global assessment of recent trends in gastrointestinal cancer and lifestyle-associated risk factors[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(11):1137-1151. DOI: 10.1002/cac2.12220.
- [40] Xie F, You Y, Huang J, et al. Association between physical activity and digestive-system cancer: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *J Sport Health Sci*, 2021,10(1):4-13. DOI:10.1016/j.jshs.2020.09.009.
- [41] Wang M, Yang Y, Min J, et al. A wearable electrochemical biosensor for the monitoring of metabolites and nutrients [J]. *Nat Biomed Eng*, 2022, 6(11): 1225-1235. DOI: 10.1038/s41551-022-00916-z.
- [42] Wu JM, Ho TW, Chang YT, et al. Wearable-based mobile health app in gastric cancer patients for postoperative physical activity monitoring: focus group study[J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2019,7(4):e11989. DOI:10.2196/11989.
- [43] Cheong IY, An SY, Cha WC, et al. Efficacy of mobile health care application and wearable device in improvement of physical performance in colorectal cancer patients undergoing chemotherapy[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018,17(2):e353-e362. DOI:10.1016/j.clcc.2018.02.002.
- [44] De Vitto H, Pérez-Valencia J, Radosевич JA. Glutamine at focus: versatile roles in cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(2):1541-1558. DOI: 10.1007/s13277-015-4671-9.
- [45] Haycock PC, Borges MC, Burrows K, et al. The association between genetically elevated polyunsaturated fatty acids and risk of cancer[J]. *E Bio Medicine*, 2023, 91: 104510. DOI:10.1016/j.ebiom.2023.104510.
- [46] Song M, Ou FS, Zemla TJ, et al. Marine omega-3 fatty acid intake and survival of stage III colon cancer according to tumor molecular markers in NCCTG Phase III trial N0147 (Alliance) [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(2):380-389. DOI: 10.1002/ijc.32113.
- [47] Zhou D, Liu Y, Zhang L, et al. Effects of oral immunonutritional supplement on 3-year disease-free survival in gastric cancer patients with pathological stage III after total gastrectomy (CRUCIAL): study protocol of a multicentre, randomised clinical trial[J]. *BMJ Open*, 2023,13(4): e067990. DOI:10.1136/bmjopen-2022-067990.
- [48] Fonseca-Nunes A, Agudo A, Aranda N, et al. Body iron status and gastric cancer risk in the EURGAST study [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(12):2904-2914. DOI: 10.1002/ijc.29669.
- [49] Zhou D, Zeng C, Zhang L, et al. Serum ferritin is associated with sarcopenia and predicts long-term survival for gastric cancer undergoing radical gastrectomy[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 35(12):1341-1348. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002659.
- [50] Bargetzi L, Brack C, Herrmann J, et al. Nutritional support during the hospital stay reduces mortality in patients with different types of cancers: secondary analysis of a prospective randomized trial[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(8): 1025-1033. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.793.
- [51] Gao X, Liu Y, Zhang L, et al. Effect of early vs late supplemental parenteral nutrition in patients undergoing abdominal surgery: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(5): 384-393. DOI: 10.1001/jama-surg.2022.0269.
- [52] Zhang L, Liu Y, Gao X, et al. Immediate vs. gradual advancement to goal of enteral nutrition after elective abdominal surgery: a multicenter non-inferiority randomized trial[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(12): 5802-5811. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.10.014.
- [53] Gao X, Zhang L, Zhang Y, et al. Effect of early achievement of energy target by different nutritional support strategies on nosocomial infections in patients undergoing major abdominal surgery: a secondary analysis of two randomized clinical trials[J]. *Int J Surg*, 2023,109(9):2680-2688. DOI:10.1097/JS9.0000000000000526.