

· 综述 ·

DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2017.03.018

# 活性乳清蛋白对胰腺癌荷瘤鼠的营养治疗效果研究

<sup>1</sup>张杰, <sup>2</sup>刘笑, <sup>1</sup>俞伟男, <sup>3</sup>缪明永, <sup>4</sup>石汉平 (<sup>1</sup>徐州医科大学附属淮安医院, 淮安市第二人民医院内分泌科, 江苏 淮安 223002; <sup>2</sup>第二军医大学附属长海医院急诊科, 上海 200433; <sup>3</sup>第二军医大学基础医学部生物化学与分子生物学教研室, 上海 200433; <sup>4</sup>首都医科大学附属北京世纪坛医院普外四科/临床营养科, 北京 100038)

**摘要:** 目的 活性乳清蛋白 (active whey protein) 是采用低温专利萃取技术获得的牛乳中以乳清蛋白为主的产品, 蛋白含量高达 90% 以上, 具有改善营养状况和增强免疫力等多种生物学作用, 是临床营养治疗中提供机体营养的重要组成部分之一。本研究构建胰腺癌荷瘤鼠模型, 探讨活性乳清蛋白在胰腺癌营养治疗中的疗效。方法 构建胰腺癌 panc-1 细胞裸鼠皮下移植瘤模型, 根据不同的营养干预方式随机分成 3 组, 每组 8 只, 分别为标准饲料喂养组 (SD 组)、添加黄豆蛋白粉饲养组 (Soy 组)、添加活性乳清蛋白饲养组 (ABD 组), 观察不同喂养前后小鼠生活状态、体质量、肿瘤体积的变化情况, 比较小鼠的平均生存周期, 同时检测血液及瘤组织谷胱甘肽含量。结果 实验过程中, 三组小鼠均出现了体重下降, ABD 组小鼠治疗 8 周后, 体重为 (24.35±1.89) g, 显著高于 Soy 组 (19.24±2.40) g 和 SD 组 (20.04±2.41) g ( $P < 0.05$ ); 三组移植瘤体积和瘤组织质量无显著差异; 至实验终点, ABD 组平均生存周期为 (62.13±2.47) 天, 与 Soy 组 (51.63±10.54) 天和 SD 组 (56.00±5.29) 天比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), Soy 组和 SD 组生存期差别无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); ABD 组血液 GSH 含量明显高于 Soy 组和 SD 组 ( $P < 0.05$ ), 而 ABD 组瘤组织 GSH 含量低于 Soy 组和 SD 组, 但差别无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论 活性乳清蛋白可预防荷瘤鼠的体重下降, 明显延长生存期, 可能与其防治肿瘤恶液质的发生有关。

**关键词:** 乳清蛋白; 肿瘤; 营养治疗; 谷胱甘肽

## Effect study of active whey protein on the nutritional therapy of pancreatic cancer xenografts in nude mice

<sup>1</sup>ZHANG Jie, <sup>2</sup>LIU Xiao, <sup>1</sup>YU Wei-nan, <sup>3</sup>MIAO Ming-yong, <sup>4</sup>SHI Han-ping

<sup>1</sup>Department of Endocrinology, Affiliated Huai'an Hospital of Xuzhou Medical College, Huai'an 223002, Jiangsu, China; <sup>2</sup>Emergency department of Changhai, Affiliated Second Military Medical University Shanghai 200433; <sup>3</sup>Department of biochemistry and Molecular biology College of Basic Medical Sciences Second Military Medical University Shanghai 200433, China; <sup>4</sup>Department of General Surgery / Nutrition, Beijing Shijitan Hospital, CMU, Beijing 100038, China

**Abstract: Objective** Active whey protein preserved the active ingredients in cow milk processed with patented low temperature extraction technology. Protein contents up to 90%. In addition, It has many biological functions such as improving the nutrition status and strengthening immunity. It's one of the important components in clinical nutritional therapy. This research is to study the effect potential mechanism and potential of active whey protein on pancreatic carcinoma established in vivo model. **Methods** Xenotransplanted pancreatic carcinoma was established by panc-1 cell line, then divided into 3 groups, 8 mice of each randomly according to the different way of nutritional intervention: standard diet group (SD group), standard diet with soy group (Soy group), standard diet with active whey protein group (ABD group). During the experiment, animals' body condition was observed, weight of nude mice, tumor size and weight were recorded. And, compared the average survival time of mice. Meanwhile, we detected the glutathione levels in the blood and carcinoma. **Results** Weight loss of all mice in the three groups was observed. Weight of mice in ABD group (24.35±1.89)g was significantly higher than SD group (20.04±2.41)g 8 weeks after treatment ( $P < 0.05$ ). Volume and weight of mice transplanted tumor in the three groups was no statistical difference. At the end point, compared with the SD group and Soy group [(56.00±5.29)d and (51.63±10.54)d, respectively], the average survival time of mice in ABD group (62.13 ± 2.47d) was significantly higher ( $P < 0.05$ ). There was no statistical difference between SD group and Soy group ( $P > 0.05$ ). The GSH level in the blood of ABD group was significantly higher than SD group and Soy group ( $P < 0.05$ ) when the level in the tumor of ABD group was lower but there was no statistical difference. **Conclusions** Active whey protein can prevent the weight loss in transplanted pancreatic mice, prolong the survival time, and this may be associated with preventing and curing cancer cachexia.

**Key words:** Whey protein; Cancer; Nutritional therapy; Glutathione

通讯作者: 国家自然科学基金 (81570569)

通讯作者: 缪明永, 电子邮箱: miaomy@163.com

俞伟男, 电子邮箱: hayuweinan@163.com

石汉平, 电子邮箱: shihp@vip.163.com

近年来,全球恶性肿瘤的发生率不断增加,已成为威胁人类健康的主要因素之一,而接受放疗、化疗以及外科手术后,加之患者本身生理及心理因素的改变<sup>[1,2]</sup>,肿瘤患者进食减少,代谢改变,使营养不良成为肿瘤患者的常见并发症<sup>[3]</sup>,也是恶性肿瘤患者死亡的主要原因之一<sup>[4,5]</sup>。营养不良是一种综合征,包括能量及营养素代谢的多个环节障碍<sup>[6]</sup>,导致恶液质的发生,机体逐渐出现显著消瘦、贫血、精神衰弱等全身机能衰竭的现象<sup>[7,8]</sup>,严重影响患者的生存质量,增加患者及其家庭的经济负担<sup>[9]</sup>,因而,合理的营养治疗已成为提高肿瘤综合治疗疗效的重要环节。乳清蛋白是乳类的主要成分,其氨基酸模式符合人体需要。活性乳清蛋白(active whey protein)——ABD 活性因子,采用低温萃取技术从牛乳中获得保留了生物活性的乳清蛋白,它是一种能有效改善患者营养状态的优质蛋白质。有研究显示,ABD 活性因子还能作为谷胱甘肽(glutathione, GSH)前体,提升细胞 GSH 含量,其抗肿瘤作用也在几项临床试验中得到证实<sup>[10,11]</sup>,但在胰腺癌相关方面的研究尚少见,本研究利用人胰腺癌细胞的荷瘤动物模型初步探讨活性乳清蛋白防治恶液质的效果及可能机制。

## 1 材料与方法

1.1 试剂 PBS 缓冲液、DMEM 高糖培养基、青-链双抗(美国 Hyclone 公司),胰蛋白酶、胎牛血清(美国 Gibco 公司),ABD 活性因子(含 90% 乳清蛋白,美睿健康产业(重庆)有限公司),黄豆蛋白粉(80% 黄豆蛋白,美国),谷胱甘肽检测试剂盒(碧云天)。

1.2 细胞株 人胰腺癌 panc-1 细胞购买于中国科学院细胞库。

1.3 动物 4 周龄雄性 BALB/C (nu/nu) 品系裸小鼠 30 只,购于上海灵畅生物科技有限公司[动物许可证编号:SCXK(沪)2013-0018],饲养于第二军医大学公共卫生学院实验动物中心 SPF 级环境中。

1.4 细胞培养 panc-1 细胞用 DMEM 培养基(含 10% 胎牛血清和 100U/ml 的青链霉素)在 5%CO<sub>2</sub>、37℃ 培养箱中培养,隔天换培养液,胰蛋白酶消化传代。

1.5 胰腺癌移植瘤模型的建立及营养干预方案 30 只裸鼠适应性生长 1 周后,取对数生长期的胰腺癌细胞 panc-1,用 PBS 调整细胞浓度为  $1 \times 10^7/300\mu\text{l}$  左右,于小鼠的右后支背部皮下接种细胞悬液 300 $\mu\text{l}$ ,12 天长出移植瘤,用游标卡尺测量肿瘤直径,按照  $V = ab^2\pi/6$  (a 为最大直径, b 为最小直径)计算肿

瘤体积,当瘤体积达到 80mm<sup>3</sup> 时进行实验。按移植瘤瘤体大小随机分组,每组 8 只:正常饮食(standard diet, SD)组,黄豆蛋白(Soy)组,ABD 活性因子(ABD)组,植物蛋白粉和乳清蛋白粉分别加入灭菌饮用水中,浓度为 120mg/ml,早晚各换水一次,经过前期观察记录及查阅文献,裸鼠每日饮水量 5ml 左右,因而蛋白摄入量在 600mg 左右。

1.6 检测指标 整个实验过程每天观察裸鼠活动状态,每周测量裸鼠体质量、瘤体大小,实验终点心脏取血、取瘤,测量血液及瘤组织中 GSH 含量。根据说明书具体方法如下:组织样品液氮速冻,研磨成粉末,对于新鲜血液样本,600g 离心 10 分钟后,加入蛋白去除试剂 S 溶液充分匀浆,4℃ 放置 10 分钟后,10,000g 4℃ 离心 10 分钟,取上清用于总谷胱甘肽的测定。将准备好的上清依次加入 96 孔板,然后每孔加入 150 $\mu\text{l}$  总 GSH 检测工作液混匀,室温孵育 5 分钟,加入 50 $\mu\text{l}$  0.5mg/ml NADPH 溶液,混匀。立即用酶标仪测定 A410,对照标准曲线计算总 GSH 含量,血液样品以  $\mu\text{mol/L}$  血浆为单位表示,组织样品以  $\mu\text{g/g}$  组织为单位表示。

1.7 统计方法 应用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学处理。统计数据用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析比较组间差异,组间两两比较采用  $q$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 裸鼠一般状态及体重变化 实验干预第 6 周开始 SD 组小鼠活动度逐渐降低,皮肤干燥,蜕皮现象严重,Soy 组亦少动,而 ABD 组小鼠皮肤光滑红润,活动度没有明显下降。第 6 周开始三组荷瘤鼠体重均出现明显下降,但 ABD 组体重下降要缓于 SD 组和 Soy 组,至第 8 周 ABD 组裸鼠体重(24.35 $\pm$ 1.89) g 显著高于 SD 组(20.04 $\pm$ 2.41) g 和 Soy 组(19.24 $\pm$ 2.40) g ( $P < 0.05$ ),见图 1A、图 1B。

由于 ABD, Soy 蛋白从饮水中加入,建议报道三组小鼠的每日饮水量,从而计算出相对于标准饲料组,这两组额外增加的每日蛋白质摄入。由于蛋白的摄入是主要干预因素,读者需要知道每日增加的蛋白质摄入量。

2.2 移植瘤体积及瘤体质量 移植瘤接种成功后各组肿瘤体积呈逐步上升趋势,三组间差别无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 2A。至实验终点,SD 组瘤组织质量为(2.43 $\pm$ 0.14) g, Roy 组(2.21 $\pm$ 0.29) g, ABD 组(2.30 $\pm$ 0.23) g,三组差别无统计学意义,见图 2B。

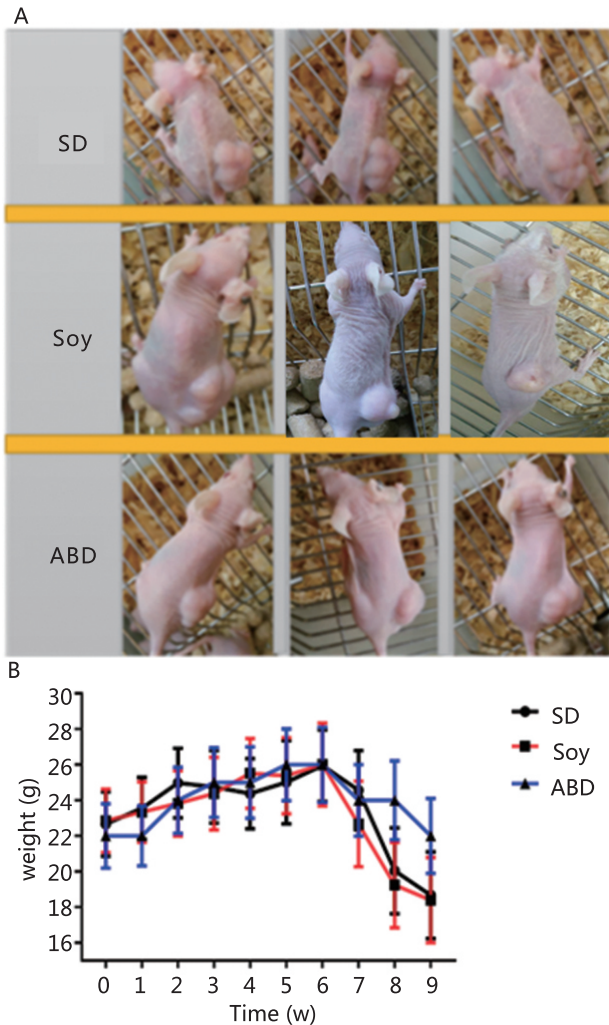


图1 裸鼠一般状态及体重变化

Figure 1 Living condition and weight of nude mice after different interventions

Note: A: Living condition of mice after different interventions; B: Weight variation of mice after different interventions.

2.3 生存曲线 至实验终点, SD组于第7周死亡2只,第9周死亡4只、存活2只,生存率为25%,平均生存时间为(56.00±5.29)天;Roy组分别于第6、8周死亡2只,第9周死亡1只、存活3只,生存率37.5%,平均生存时间为(51.63±10.54)天;ABD组于第9周死亡1只,存活7只,生存率为87.5%,平均生存时间为(62.13±2.47)天,见图3。生存分析结果显示,ABD组平均生存时间明显高于Roy组和SD组( $P < 0.05$ ),Roy组平均生存时间低于SD组但差别无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 谷胱甘肽含量 GSH广泛存在于动植物中,具有抗氧化和增强机体免疫力等作用。本研究检测了血液及瘤组织中GSH含量,单因素方差分析结果显示,三组裸鼠血液中GSH含量差别有统计学意义( $P < 0.01$ ),ABD组GSH含量明显高于Roy组和

SD组( $P < 0.01$ ),见图4A。三组瘤组织中GSH含量分别是:SD组(914.18±57.98)μg/g、Soy组(915.11±72.41)μg/g和ABD组(858.10±32.56)μg/g,结果表明ABD组肿瘤组织中GSH低于Roy组和SD组,但差别无统计学意义 $P > 0.05$ ,见图4B。

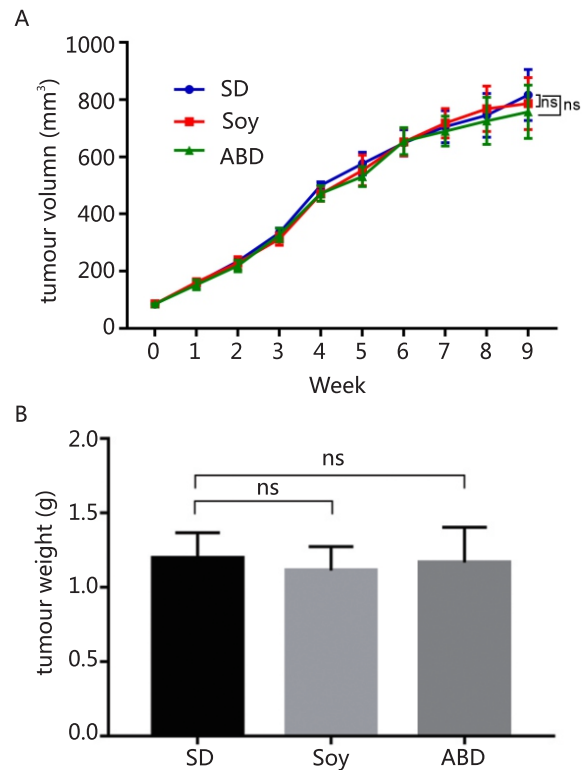


图2 肿瘤体积及瘤体质量

Figure 2 Volume and weight of tumor

Note: A: Tumor volume variation of mice after different interventions; B: Comparison of tumor weight after different interventions; C: Comparison of tumor size

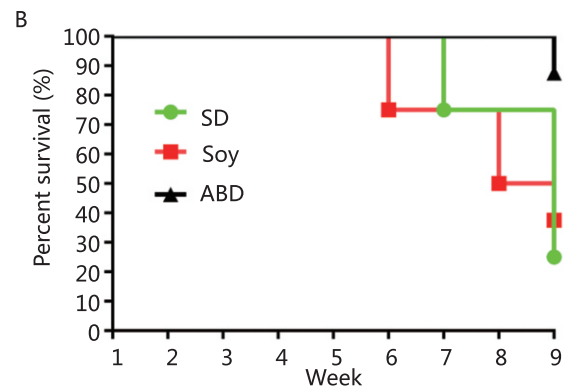


图3 不同干预方式下裸鼠生存曲线

Figure 3 Survival curve of mice after different interventions

### 3 讨论

由于肿瘤本身及抗肿瘤治疗的影响,肿瘤患者营养不良的发生率高达40%~80%<sup>[12]</sup>,然而这些患者营养治疗率却很低,因此造成住院时间延长,住

院费用增加以及生活质量降低，并且严重影响临床预后<sup>[9, 13]</sup>。因而，了解肿瘤患者的营养状况，予以积极妥善的营养干预是改善肿瘤临床结局的重要措施。乳清蛋白含多种活性成分，必需氨基酸组成与人体需要量模式相近，富含支链氨基酸，尤其是亮氨酸，而亮氨酸对于促进骨骼肌合成、增加肌肉体积、降低 TNF- $\alpha$  水平、增加胰岛素敏感性<sup>[14, 15]</sup>、改善恶液质状况具有重要作用<sup>[16, 17]</sup>。

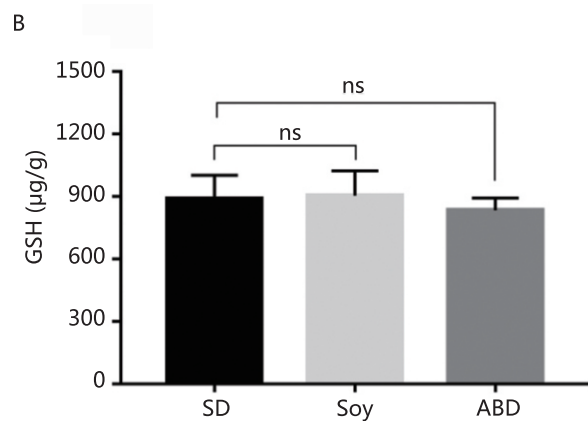
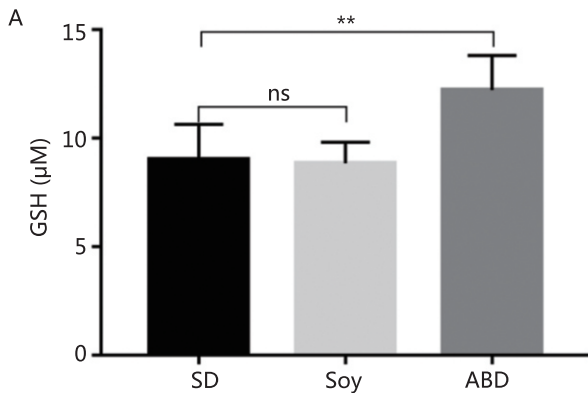


图 4 GSH 水平比较

Figure 4 Comparison of GSH levels

Note: A: Comparison of GSH levels in the blood, \*\* $P < 0.01$  vs SD; B: Comparison of GSH levels in the tumor

乳清蛋白还富含人体所需的钙、铁、镁等多种微量元素，能够显著改善人体的营养状态。许多研究表明，乳清蛋白及其衍生物（浓缩、分离、水解产物等）除了改善营养状态，还具有多种抗癌、抗氧化、抗炎等多种生理效应<sup>[18]</sup>，见图 5。本研究应用的活性乳清蛋白，源自天然新鲜牛乳，采用低温专利萃取技术，保存了具有高生物活性的乳清蛋白，其蛋白含量高达 90% 以上，普通乳清蛋白其蛋白含量一般在 80% 左右。通常认为，蛋白质主要在肠道分解为游离氨基酸后被小肠黏膜吸收，但早在 20 世纪 70 年代，Gardner ML<sup>[19]</sup> 等就证实，短肽经肠道吸收的效率超过游离氨基酸，之后大量研究表明，蛋白质消化吸收是双通道模式，即短肽和游离氨基

酸，且其中 60% 左右是以短肽吸收的。研究显示，活性乳清蛋白（ABD）含有许多活性肽<sup>[20, 21]</sup>，可以直接吸收进入机体发挥作用。这表明活性乳清蛋白吸收利用效率可能高于普通乳清蛋白。

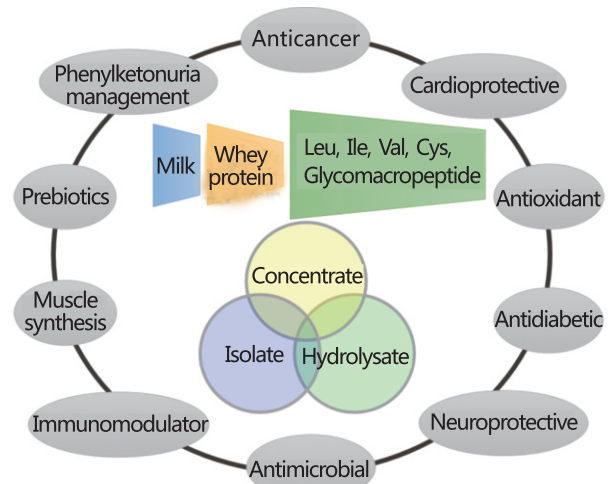


图 5 乳清蛋白主要成分及其应用

Figure 5 Constituents and applications of whey protein

本研究通过建立裸鼠胰腺癌模型，初步探讨活性乳清蛋白对荷瘤小鼠营养治疗效果，结果显示，活性乳清蛋白虽然未抑制瘤组织的生长，但能明显改善裸鼠生活状态，延长荷瘤鼠的生存期，这可能与活性乳清蛋白延缓荷瘤鼠体重下降、减轻恶液质的发生有关。

同时，我们发现，ABD 组除了改善一般营养状况之外能显著提高裸鼠血液中 GSH 含量，这表明活性乳清蛋白通过改善营养状况和增强抗氧化能力来提高机体抵抗力。氧化应激是肿瘤发生的一个常见因素，几乎所有肿瘤中均存在细胞内氧化 - 抗氧化体系的失衡<sup>[19, 22]</sup>，GSH 不仅能消除人体自由基发挥抗氧化作用<sup>[23]</sup>，同时还能增加 T 细胞活力，并完善免疫系统，提高人体免疫力<sup>[24]</sup>，这可能是延长 ABD 组裸鼠生存期的重要因素。有研究发现，乳清蛋白中的  $\alpha$ -乳白蛋白、 $\beta$ -乳球蛋白等成分具调节特异性免疫应答的功能，可直接激活中性粒细胞的产生，聚集 IL-6、IL-8 等趋化因子和某些细胞因子，从而增强抗炎效果和提高患者免疫力<sup>[25]</sup>，Badr G 等<sup>[26]</sup> 在动物实验中同样发现，乳清蛋白治疗组血浆 IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-10、TNF- $\alpha$ 、氧自由基以及胆固醇水平显著低于对照组，而 IL-2、IL-4、IL-7、IL-8 和 GSH 水平却显著增加，此外，可应对不同抗原刺激的淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞等增殖能力明显增强，炎症是肿瘤发生、发展公认的重要特征<sup>[27, 28]</sup>，活性乳清蛋白因子通过增强机体抗

炎能力,一定程度上发挥抗肿瘤作用。

许多研究发现,肿瘤细胞中 GSH 含量较高,这与其对自身氧化应激、获得快速增殖有关<sup>[29,30]</sup>。同时,本研究检测瘤组织中 GSH 含量发现 ABD 组瘤组织中 GSH 含量反而降低,但与其它两组差别没有统计意义。早前 Baruchel S 等<sup>[31]</sup>研究表明,由于丧失正常新陈代谢的功能,所以癌细胞不能进行正常的 GSH 代谢,当暴露在大量 GSH 前体物质——ABD 活性因子时,由于“负反馈机制”会减少肿瘤细胞内 GSH 的合成,而正常细胞可以不断生成 GSH,这种选择性调节 GSH 合成的作用可以在保护正常细胞的同时抑制癌细胞增殖。

营养不良、体重减轻以及机体免疫功能下降是肿瘤及其治疗过程中常见的不良反应<sup>[32,33]</sup>,积极妥善的营养治疗一方面能够改善生活质量,延长生存期<sup>[34,35]</sup>,另一方面可增强放化疗的耐受性及敏感性<sup>[36]</sup>。此外,适当的营养干预有可能通过调节肿瘤细胞的异常代谢达到抑制肿瘤生长的目的<sup>[37]</sup>。ABD 活性因子能够改善营养状况,不断生成和补充活性 GSH,发挥抗氧化、增强免疫功能等作用,改善生活质量,延长生存时间,可作为临床肿瘤患者治疗过程中良好的营养补充剂,然而,其具体的机制仍需进一步实验阐明。

## 参考文献

1. Britton B, Clover K, Bateman L, et al. Baseline depression predicts malnutrition in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):335-342.
2. Montoya JE, Domingo F Jr, Luna CA, et al. Nutritional status of cancer patients admitted for chemotherapy at the national kidney and transplant institute. *Singap Med J*. 2010;51(11):860-864.
3. Kiss NK, Krishnasamy M, Isenring EA. The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy: a systematic review. *Nutr Cancer*. 2014;66(1):47-56.
4. Lim SL, Ong KC, Chan YH, et al. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr*. 2013;31(3):345-350.
5. Vazeille C, Jouinot A, Durand JP, et al. Relation between hypermetabolism, cachexia, and survival in cancer patients: a prospective study in 390 cancer patients before initiation of anticancer therapy. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(5):1139-1147.
6. 石汉平, 许红霞, 林宁, 等. 营养不良再认识. *肿瘤代谢与营养电子杂志*. 2015;2(4):1-5.  
Shi HP, Xu HX, Lin N, et al. Re-cognition of malnutrition. *Electron J Metab Nutr Cancer*. 2015;2(4):1-5.
7. Datema FR, Ferrier MB, Baatenburg de Jong RJ. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2010;47(9):910-914.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489-495.
9. Lim SL, Ong KC, Chan YH, et al. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr*. 2012;31(3):345-350.
10. Gillis C, Loiseau SE, Fiore JF Jr, et al. Prehabilitation with whey protein supplementation on perioperative functional exercise capacity in patients undergoing colorectal resection for cancer: a pilot double-blinded randomized placebocontrolled trial. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(5):802-812.
11. Deutz NE, Safar A, Schutzler S, et al. Muscle protein synthesis in cancer patients can be stimulated with a specially formulated medical food. *Clin Nutr*. 2011;30(6):759-768.
12. 蒋虹, 郑玲. 恶性肿瘤患者 260 例营养状况评价. *肿瘤学杂志*. 2010;16(10):825-826.  
Jiang H, Zhen L. An Assessment of nutritional status in 260 cases with malignant tumor. *J Chin Oncol*. 2010;16(10):825-826.
13. 何芳, 王蕾蕾, 孟雪杉, 等. 肿瘤患者营养状况及对临床结局的影响. *肿瘤代谢与营养电子杂志*. 2016;3(3):166-169.  
He F, Wang LL, Meng XS, et al. Nutritional status of patients with tumor and its effect on clinical outcomes. *Electron J Metab Nutr Cancer*. 2016;3(3):166-169.
14. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, et al. Nutritional supplements with oral amino acid mixtures increases whole-body lean mass and insulin sensitivity in elderly subjects with sarcopenia. *Am J Cardiol*. 2008;101(11A):69E-77E.
15. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291(2):E381-E387.
16. Cruz B, Oliveira A, Gomes-Marcondes MCC. L-leucine dietary supplementation modulates muscle protein degradation and increases pro-inflammatory cytokines in tumour-bearing rats. *Cytokine*. 2017;96:253-260.
17. Viana LR, Canevarolo R, Luiz AC, et al. Leucine-rich diet alters the 1H-NMR based metabolomic profile without changing the Walker-256 tumour mass in rats. *BMC Cancer*. 2016;16(1):764.
18. Pate S. Emerging trends in nutraceutical applications of whey protein and its derivatives. 2015;52:6847-6858.
19. Gardner ML. Amino acid and peptide absorption from partial digests of proteins in isolated rat small intestine. *J Physiol*. 1978;284:83-104.
20. Seydim AC, Sarikus G. Antimicrobial activity of whey protein based edible films incorporated with oregano, rosemary and garlic essential oils. *Food Research international*. 2006;39(5):639-644.
21. Elia D, Stadler K, Horvath V, et al. Effect of soy-and whey protein-isolate supplemented diet on the redox parameters of trained mice. *Eur J Nutr*. 2006;45(5):259-266.
22. Fang J, Seki T, Tsukamoto T, et al. Protection from inflammatory bowel disease and colitis-associated carcinogenesis with 4-vinyl-2,6-dimethoxyphenol (canolol) involve suppression of oxidative stress and inflammatory cytokine. *Carcinogenesis*. 2013;34(12):2833-2841.
23. Bounous G, Molson JH. The antioxidant system. *Anticancer Res*.

- 2003;23(2B):1411-1416.
24. Fletcher RH, Fletcher SW. GSH and aging: ideas and evidence. *Lancet*. 1994;344(8934):1379-1380.
25. Rusu D, Drouin R, Pouliot Y, et al. A bovine whey protein extract stimulates human neutrophils to generate bioactive IL-1Ra through a NF-kappaB- and MAPK-dependent mechanism. *J Nutr*. 2010;140(2):382-391.
26. Badr G, Ebaid H, Mohany M, et al. Modulation of immune cell proliferation and chemotaxis towards CC chemokine ligand (CCL)-21 and CXC chemokine ligand (CXCL)-12 in undenatured whey protein-treated mice. *J Nutr Biochem*. 2012;23(12):1640-1646.
27. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol*. 2014;26(1):54-74.
28. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
29. Aquilano K, Baldelli S, Ciriolo MR. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. *Front Pharmacol*. 2014;5:196.
30. Shah NA, Khan MR. Increase of glutathione, testosterone and antioxidant effects of *Jurenia dolomiaea* on CCl4 induced testicular toxicity in rat. *BMC Complement Altern Med*. 2017;17(1):206.
31. Baruchel S, Viau G. In vitro selective modulation of cellular glutathione by a humanized native milk protein isolate in normal cells and rat mammary carcinoma model. *Anticancer Res*. 1996;16(3A):1095-1099.
32. Mariani L, Lo Vullo S, Bozzetti F, et al. Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue. *Support Care Cancer*. 2012;20(2):301-309.
33. Kiss N, Krishnasamy M, Everitt S, et al. Dosimetric factors associated with weight loss during (chemo) radiotherapy treatment for lung cancer. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(12):1309-1314.
34. Arends J, Bodoky G, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2006;25(2):249-259.
35. Lee JL, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2016;24(1):469-480.
36. Isenring E, Zabel R, Bannister M, et al. Updated evidence-based practice guidelines for the nutritional management of patients receiving radiation therapy and/or chemotherapy. *Nutrition and Dietetics*. 2013;70(4):312-324.
37. Braicu C, Mehterov N, Vladimirov B, et al. Nutrigenomics in cancer: revisiting the effects of natural compounds. *Semin Cancer Biol*. 2017 Jul 1. pii: S1044-579X(17)30171-2.

收稿日期: 2017-06-20  
本文编辑: 王晓琳