

精氨酸临床研究及其在特医食品中的应用

Status of clinical research on arginine and its application in food for special medical purpose

陈瑶^{1,2} 曹平^{1,2} 陈娟^{1,2} 袁松梅^{1,2} 李威^{1,2}

CHEN Yao^{1,2} CAO Ping^{1,2} CHEN Juan^{1,2} YUAN Songmei^{1,2} LI Wei^{1,2}

(1. 澳优乳业〔中国〕有限公司, 湖南 长沙 410200; 2. 澳优食品与营养研究院, 湖南 长沙 410200)

(1. Ausnutria Dairy [China] Co., Ltd., Changsha, Hunan 410200, China; 2. Ausnutria Institute of Food and Nutrition, Changsha, Hunan 410200, China)

摘要:精氨酸因其在患者术后恢复及心血管健康等方面发挥着重要作用,近年来受到食品和营养领域研究学者的广泛关注。文章阐述了精氨酸的代谢途径、生理功能、吸收与代谢,综述了精氨酸在临床研究及特医食品中的应用成果,并展望了未来特医食品的开发和研究方向。

关键词:精氨酸;代谢;摄入量;临床研究;特殊医学用途配方食品

Abstract: In recent years, arginine has received extensive attention from researchers and scholars in the field of food and nutrition because of its important role in patients' postoperative recovery and cardiovascular health. This article describes the metabolic pathways, physiological functions, absorption and intake of arginine, summarizes the application of arginine in clinical research and food for special medical purpose, and the future direction of development and research of the food for special medical purpose is also prospected.

Keywords: arginine; metabolism; intake; clinical study; food for special medical purpose

精氨酸是一种重要的非必需氨基酸,于 1886 年从羽扇豆幼苗中分离出来^[1],1895 年,在动物蛋白质中也分离鉴定出了精氨酸^[2-3]。1924 年,精氨酸被发现是鱼类精子碱性蛋白质的主要氨基酸^[4],也有多项研究^[5-7]报道了精氨酸对于男性生殖系统的重要作用。1932 年,Hans Krebs 和 Kurt Henseleit 发现了尿素循环,因精氨酸经水解生成尿素和鸟氨酸后,鸟氨酸又生成精氨酸,而后重复

上述反应而得名,自此确立了精氨酸在生理生化过程中的重要地位^[8]。精氨酸是合成一氧化氮的前体^[9],而一氧化氮是一种重要的信号因子,在调节心血管健康、免疫系统、肝脏代谢中发挥着不可忽视的作用^[10-12]。

特殊医学用途配方食品(特医食品)是一种为疾病或特殊医学状况人群专门加工配制而成的一类配方食品^[13]。文章拟对精氨酸的代谢及其在临床中的应用展开系统综述,并结合国内外特医食品的研发进展,以期对精氨酸在特医食品中的强化提供参考。

1 精氨酸代谢及其生理功能

精氨酸是用途最广的氨基酸之一,它不仅能与脯氨酸和谷氨酸在代谢上相互转化,还可以作为蛋白质、肌酸、一氧化氮、多胺、尿素等营养物质合成的前体^[3,14-15]。精氨酸可由体内自身合成,其前体瓜氨酸来源于多种方式,如鸟氨酸的分解、一氧化氮合酶催化等,产生在小肠上皮细胞的瓜氨酸后被运送到肾脏近曲小管进而生成精氨酸^[3,16-17]。精氨酸在体内涉及到多条代谢途径(见图 1),主要包括:

(1) 精氨酸可通过精氨酸酶生成鸟氨酸,再通过鸟氨酸氨基甲酰酶生成瓜氨酸,该途径导致尿素循环中的氨被氨基甲酰磷酸合酶用来产生氨基甲酰磷酸,最终使尿素增加,氨的伴随减少,有利于血氨平衡,对以氨水平过高为特征的病症很重要,如肝性脑病等^[3,18]。此外,精氨酸也可以通过脱亚胺酶直接转换为瓜氨酸^[19]。

(2) 通过氧化途径,经一氧化氮合成酶催化生成具有生物活性的一氧化氮^[20-21]。

(3) 由精氨酸通过精氨酸脱羧酶生成胍基丁胺进而转化为多胺,或通过鸟氨酸在鸟氨酸去羧化酶的作用下生成多胺^[22]。多胺是存在于所有生物系统中的一种脂肪胺,对于细胞代谢、组织更新和生长非常重要^[23]。

基金项目:国家重点研发计划项目(编号:2022YFF1100600)

作者简介:陈瑶,女,澳优乳业(中国)有限公司中级工程师,硕士。

通信作者:李威(1981—),男,澳优乳业(中国)有限公司澳优食品与营养研究院院长。E-mail:wei.li@ausnutria.com

收稿日期:2023-05-18 **改回日期:**2023-09-19

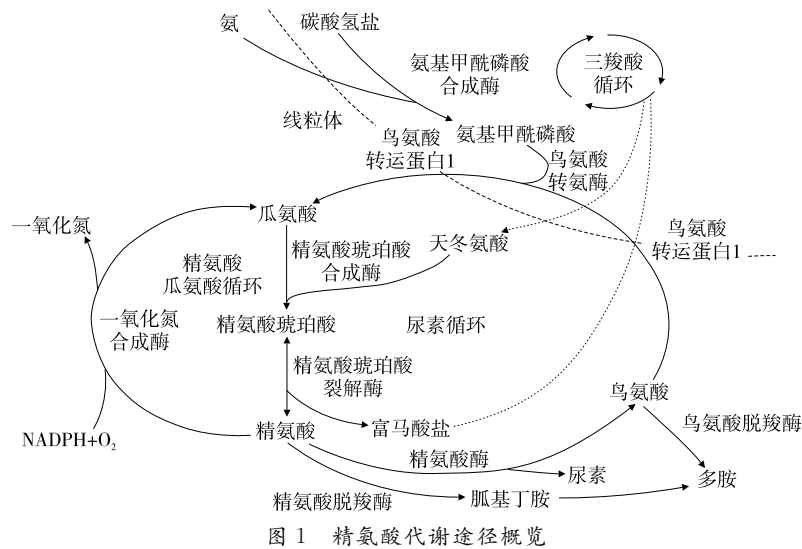


Figure 1 Overview of pathways involved in arginine metabolism

精氨酸在各种生化过程中均承担着重要的角色,不仅参与蛋白质合成、氨解毒,还在血管舒张、钙信号传导、三磷酸腺苷的再生、神经传递、细胞增殖和免疫调节等生理代谢途径中发挥着不可或缺的作用^[24-25]。

2 精氨酸的吸收与代谢

精氨酸的膳食来源主要包括畜禽肉、海产品、乳制品、坚果、藻类等^[26]。据估计^[27],日常饮食可提供的精氨酸平均量大约为 4.18 g/d,相应的消耗量约为 59.71 mg/kg BW。成人的精氨酸更新速度很快,半衰期在 41.6~79.5 min,具体取决于摄入途径和精氨酸的剂量^[28]。一项在超重或肥胖但其他方面健康的志愿者中的精氨酸长期喂养试验^[29]中显示,以 30 g/d 的剂量持续 90 d 补充精氨酸是安全的。

很多因素都会影响精氨酸的吸收和代谢,包括膳食组成、疾病状态、激素、细胞因子、类毒素等^[30-32]。例如,高赖氨酸饮食可能会降低精氨酸的吸收,因为它同赖氨酸争夺同样的转运蛋白进入机体内^[3]。精氨酸的衍生物及三羧酸循环中间体的增加也会影响精氨酸的代谢与吸收^[33]。人体在疾病状态下,通常精氨酸代谢会受到影响,如脓毒症患者的内源性精氨酸的生成仅达到正常人水平的 30%左右^[34]。一般在疾病状态下精氨酸的需求量会升高,但很难确定用于危重病或高代谢患者的精氨酸适宜摄入量和安全摄入量,因为受不同疾病状态及治疗等因素影响,机体处于不同程度下的促炎状态。此外,不同个体间对精氨酸的生物利用度差异很大。有研究^[35]调查了精氨酸在健康志愿者中口服给药后的生物利用度,为 5%~50%,平均为 21%。也有相似的研究^[28]显示,其生物利用度可达到 68%。但目前精氨酸在人体药代动力学的研究十分有限,尚无统一结论。

3 精氨酸的临床研究现状

3.1 精氨酸对患者术后恢复的影响

临床上常用精氨酸促进术后伤口愈合。通常患者经历外伤、烧伤、慢性溃疡、褥疮等深度伤口,愈合的速度会很慢,这是因为胶原蛋白合成减少和伤口裂开的可能性更高,精氨酸可以极大地减轻这种不利影响^[36-38]。精氨酸在伤口愈合中主要涉及到两条代谢途径,精氨酸—NO 途径和精氨酸—精氨酸酶途径,精氨酸—NO 途径中产生的一氧化氮合酶可对炎症细胞因子产生反应促使伤口愈合,精氨酸—精氨酸酶途径生产的鸟氨酸和尿素及其代谢产物均是伤口修复所必需的营养素^[39-41]。

为调查补充精氨酸是否能改善营养不良患者的压疮愈合,Cereda 等^[42]纳入了 200 例营养不良的患者,试验组口服含有精氨酸的营养补充剂,对照组则口服等热量、等氮的普通营养补充剂,在 8 周内,试验组的平均压疮面积显著减少,伤口表面积减少了 40%。Schneider 等^[43]通过系统性评价分析了 23 篇关于精氨酸与伤口愈合的文献,发现精氨酸营养补充剂可能会促进处于急性护理和处于长期照护环境中的老年患者的伤口愈合。Tracey 等^[44]还发现含有精氨酸的营养补充剂可能会促进包括军人在内等睡眠受限的年轻人的伤口愈合。临床实践指南也推荐,处于压疮二期及更高阶段且营养不良的人群,建议摄入高蛋白、高热量且含有精氨酸、锌和抗氧化剂的肠内营养补充剂^[45]。

3.2 精氨酸对心血管疾病的影响

补充精氨酸影响心血管健康的主要机制是一氧化氮合酶以精氨酸为底物,产生一氧化氮,一氧化氮结合并激活一氧化氮受体,即可溶性鸟苷酸环化酶,进而催化三磷酸鸟苷生成第二信使环磷酸鸟苷,一氧化氮、鸟苷酸环化

酶和环磷酸鸟苷共同构成了调节心血管健康的基础^[46-47]。

Bai 等^[48]研究发现,在健康个体中,输注 30 g 精氨酸后,血压和外周阻力分别降低了 $(4.4 \pm 1.4)\%$ 和 $(10.4 \pm 3.6)\%$,但口服 6 g 精氨酸却无显著变化,说明精氨酸对血管的作用可能与其在血液中的浓度有关。为证明精氨酸可能会改善心血管危险因素患者的内皮功能,Siasos 等^[49]研究了精氨酸对吸烟人群在休息时和吸烟后的血管功能的变化,结果显示,口服补充精氨酸可改善吸烟人群的内皮功能标志物和血管弹性特性。然而,Apolzan 等^[50]的研究结果显示,补充精氨酸似乎对年轻健康男性的血管内皮功能无显著影响,推测精氨酸的作用效果可能与受试者的健康状况有关。一项最新的荟萃分析研究^[51]纳入了近年 22 个随机对照试验,比较了精氨酸对成人血压的治疗效果,研究显示,补充精氨酸可显著降低成人的收缩压和舒张压,但在剂量 >9 g/d、干预时间 >24 d 或在肥胖受试者中均未观察到显著变化。

3.3 精氨酸对肿瘤患者的影响

多个临床研究发现含有精氨酸的肠内营养制剂应用于肿瘤病人围手术期营养支持可显著改善患者的营养状态、减少并发症、有助于术后康复。Chao 等^[52]将接受放化疗的头颈癌和食管癌患者随机分为两组,分别给予了含精氨酸(11.4 g/d)、核苷酸、*n*-3 脂肪酸的免疫配方和标准肠内配方,结果显示试验组患者的营养风险指数 NRI 值有显著改善,且相比对照组体重显著增加。Yuce 等^[53]比较了在放疗期间接受和未接受精氨酸合并谷氨酰胺补充剂(GAES)对头颈癌患者术后恢复的影响,研究显示,服用 GAES 可调节因放疗引起的负面影响,试验组的疼痛、口干、味觉问题有明显改善。潘宇等^[54]将 86 名存在营养不良的同步放化疗患者随机分为两组,各 43 例,试验组患者进行添加精氨酸的个体化营养支持,对照组患者实施常规个体化营养支持。结果显示,两组患者治疗后血清前白蛋白无显著下降,但治疗后试验组患者的血红蛋白、淋巴细胞计数和体重等指标下降显著低于对照组,口腔黏膜损伤发生率及治疗中断率也显著低于对照组。Nazarian 等^[55]纳入了 11 篇随机对照研究,以荟萃研究的方法分析精氨酸补充剂对 C-反应蛋白和其他炎症生物标志物的影响,发现精氨酸可能有益于以下亚组的炎症指标改善,包括年龄 >60 岁的受试者、基线 C-反应蛋白水平 >3 mg/dL 的受试者、癌症患者。

也有学者^[56-57]认为,精氨酸的分解代谢有助于促进肿瘤发展。精氨酸可直接激活一种与致癌作用密切相关的营养感应激酶 mTOR,而在超过 70% 的肿瘤中,通过 ASS1 转录合成精氨酸的途径被抑制,使细胞对外源精氨酸上瘾,该途径也是精氨酸剥夺疗法的基础^[58]。但目前

关于该方面的研究还较少,有待进一步证实。

3.4 精氨酸对新型冠状病毒患者的影响

COVID-19(2019 新型冠状病毒)感染可导致严重的呼吸窘迫综合征(ARDS),由于髓源性抑制细胞(MDSC)明显增加和淋巴细胞大量丧失,经常会导致感染,甚至死亡。最新研究^[59]显示,与 COVID-19 相关的 MDSC 扩增与淋巴细胞减少和精氨酸酶活性增强直接相关,补充精氨酸有助于恢复患者的 T 细胞增殖能力,从而降低感染风险。一项平行、双盲、随机、安慰剂对照试验^[60],调查了精氨酸用于 101 名确诊 COVID-19 的成年患者呼吸支持的效果,研究显示,与安慰剂对照组相比,到第 10 天,精氨酸组呼吸支持减少的几率高 6.6 倍,第 20 天,各组之间的呼吸支持没有差异,但这可能因为精氨酸组的大多数参与者已经出院。Tosato 等^[61]研究发现,精氨酸加维生素 C 可改善患有长期 COVID-19 的成年人的行走能力、肌肉力量、内皮功能和疲劳。

4 精氨酸与特医食品

4.1 特医食品国内开发现状

早在 20 世纪 80 年代末,市场上对于特医食品的临床需求已经出现,但由于当时相关的法规标准体系及医疗服务监管体系有待完善,早期一直以肠内营养制剂应用于临床中,并作为药品监管^[62]。临床上常用的产品包括安素、瑞能、瑞代、能全力、能全素,其大多来自外资企业,如雅培、纽迪希亚、费森尤斯卡比等,国产肠内营养制剂无论是产品数量,还是产品种类均严重匮乏^[63-64]。

直至 2016 年《特殊医学用途配方食品注册管理办法》发布,标志着特医食品正式从肠内营养制剂类药品划出,明确了特医食品的管理模式,加上特医食品配套国家标准的陆续颁布,规范了特医食品的生产及产品的技术要求,自此中国特医食品市场正式走上规范化发展之路^[65]。

根据国家市场监督管理总局公布的数据(表 1),截至 2023 年 5 月 18 日,共计 115 个产品确认获批,包括 42 款婴儿特医食品、32 款全营养配方食品、40 款非全营养配方食品。其中非全营养配方产品组成简单,研发及获批周期相对较短,评审速度较快,获批数量已与全营养配方的数量相近。而特定全营养配方食品由于需要进行临床试验,研发及注册门槛高,目前获批进展缓慢,仅 1 款获批。

从获批企业来看,药企和乳企是目前的产业主力。恒瑞、麦孚、立邦等药企配方获批数量占据第一梯度,产品以全营养配方和非全营养配方为主。乳企中以达能、雀巢、雅培、圣元的获批数量最多,产品主要针对早产儿、蛋白质过敏婴儿等处于特殊医学状况的婴儿,也有布局儿童及成人的全营养配方^[66]。而乳蛋白深度水解和氨基

表 1 中国特殊医学用途配方食品获批数量统计

Table 1 Numbers of approved food for special medical purpose in China

分类	子类	进口	国产	小计
婴儿特医食品	无乳糖配方	3	8	11
	乳蛋白部分水解配方	4	2	6
	乳蛋白深度水解配方/氨基酸配方	5	0	5
	早产/低出生体重婴儿配方	9	4	13
	氨基酸代谢障碍配方/苯丙酮尿症配方	3	0	3
	母乳补充剂配方	1	3	4
特医食品	全营养配方	5	27	32
	非全营养配方	2	38	40
	特定全营养配方食品	0	1	1

酸代谢障碍配方,目前获批的均为进口产品。总体而言,国内企业获批产品数量远高于国外企业,可能因为境外企业对中国特医注册程序及相关法规不熟悉。部分类别产品上,境外企业处于相对垄断地位,推测是由于其在该领域已有成熟的研发经验和临床应用历史。

2017—2023 年(截至 2023 年 5 月 18 日)每年获批的特医食品数量见图 2。特医食品的获批数量基本处于逐年增加的趋势,2020 年及 2022 年可能受新冠疫情影响,审批数量相对缩减,但 2023 年仅不到半年的获批数量就达到了 21 款。早期(2017—2019 年)获批的产品以特殊医学用途婴儿配方食品居多,而后,其他类型产品的数量逐渐增加,特别是非全营养配方获批数量逐步攀升^[67]。

4.2 精氨酸在国内外特医食品中的应用

精氨酸在国内外特医食品中的应用情况见表 2。国内仅有 1 款肿瘤特医食品中添加了精氨酸。相对而言,国外添加精氨酸的特医配方较多,其应用范围包括:创伤患者、术后病人、烧伤病人、肿瘤患者、苯丙酮尿症、婴儿

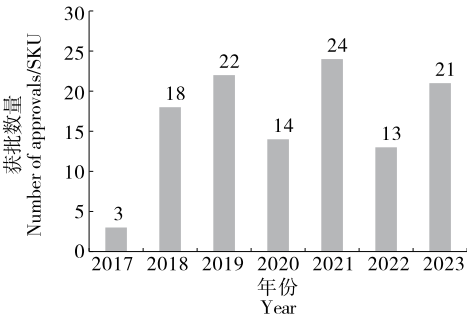


图 2 2017—2023 年中国特医食品获批数量

Figure 2 Numbers of approved food for special medical purpose in China, 2017—2023

异戊酸血症、婴儿枫糖尿病及其他处于特殊代谢状况的患者。

根据 GB 29922—2013,精氨酸目前仅允许在肿瘤特医食品中使用^[13]。这也解释了精氨酸在国内特医食品中应用较少的原因。国外特医食品已基本趋于成熟和规

表 2 精氨酸在国内外特医食品中的应用

Table 2 Application of arginine in food for special medical purpose

商品名称	适用人群	生产商	精氨酸含量	国产	进口
速熠素特殊医学用途肿瘤全营养配方食品	肿瘤患者	雀巢	3 g/100 mL	✓	
Arginaid® Extra	创伤患者	雀巢	1.9 g/100 mL		✓
Pro-Stat® Advanced Wound Care	创伤患者	纽迪希亚	10.7 g/100 mL		✓
Ensure® Surgery Immunonutrition Shake	术后病人	雅培	1.8 g/100 mL		✓
PIVOT® 1.5 CAL	代谢异常、手术、烧伤、头颈癌患者	雅培	1.3 g/100 mL		✓
Resource® Arginaid	代谢异常、有伤口的患者	雀巢	7.14 g/100 g		✓
PKUPeriflex® Early Years	苯丙酮尿症婴儿	纽迪希亚	1.09 g/100 g		✓
Periflex® Advance	苯丙酮尿症儿童及成年	纽迪希亚	2.6 g/100 g		✓
IVAAnamix® Early Years	异戊酸血症婴儿	纽迪希亚	1.21 g/100 g		✓
XLeu Maxamum®	异戊酸血症儿童及成年	纽迪希亚	3.6 g/100 g		✓
MSUDAnamix® Early Years	枫糖尿病婴儿	纽迪希亚	1.4 g/100 g		✓
Complex MSD® Amino Acid Blend	枫糖尿病儿童及成年	纽迪希亚	4.13 g/100 g		✓

范,有较长的研发和临床应用经验,其最高添加量可达 10.7 g/100 mL,说明其安全性、耐受性良好。国外精氨酸特医食品主要用于促进创伤及烧伤患者伤口愈合,及改善代谢异常^[68]。苯丙酮尿症、婴儿异戊酸血症、婴儿枫糖尿症是一类氨基酸代谢障碍疾病,该类患者需要控制饮食中特定氨基酸的摄入量,目前针对该类患者设计的特医食品主要以去除特定氨基酸的氨基酸配方为主^[69]。其中,纽迪希亚针对代谢障碍等罕见病人人群布局了多个配方,研究历史长达 60 年。

5 总结与展望

精氨酸在人体营养支持和健康方面具有重要作用,例如促进创伤患者的伤口愈合、改善心血管患者的内皮细胞功能、增强肿瘤患者的免疫力、减轻化疗引起的不良反应、降低新冠患者感染的风险等。但目前精氨酸在人体研究中也存在一些局限性,包括以下几点:

(1) 研究结果不一致:部分精氨酸在人体研究的结果并不一致,可能是因为研究对象、疾病类型、剂量、摄入途径、测量方法等方面的差异。

(2) 缺乏长期研究:关于精氨酸在不同人群中长期摄入的研究相对较少,对其在不同疾病状态人群中长期使用的安全性和有效性了解有限。

(3) 缺乏深入的机理研究:精氨酸在人体中的作用尚未完全理解,需要更多的研究来确定其在不同机体状态下发挥生理功能的作用机制。

中国特医食品起步较晚,在产品多样性、临床应用研究、领军品牌打造、营销渠道建设、患者认知度等方面仍远远落后于发达国家。受法规限制,目前 115 款特医食品中仅有 1 款添加了精氨酸,而在国外特医食品中广泛应用于创伤患者、术后病人、烧伤病人、肿瘤患者、苯丙酮尿症、婴儿异戊酸血症、婴儿枫糖浆尿病及其他处于代谢异常的患者。在国外,精氨酸还常用于运动营养食品及心血管健康功能食品中。

总而言之,精氨酸具有重要的生理功能,未来在临床治疗和日常预防中将发挥更重要的作用。随着临床实践的发展,政策法规的开放,未来精氨酸的特医食品会越来越多,为广大患者提供新的营养治疗选择和临床获益。

参考文献

- [1] SCHULZE E, STEIGER E. About the arginine[J]. *Physiol Chem*, 1886, 11: 43-65.
- [2] RATH M, MULLER I, KROPF P, et al. Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: Two competing arginine pathways in macrophages[J]. *Front Immunol*, 2014, 27(5): 1-10.
- [3] WU G Y, MORRIS S M. Arginine metabolism: Nitric oxide and beyond[J]. *Biochemical Journal*, 1998, 336(1): 1-17.
- [4] KOSSEL A, GROSS R E. On the preparation and quantitative

- determination of arginine[J]. *Physiol Chem*, 1924, 135(1): 167-174.
- [5] KOOLWAL A, MANOHAR J S, RAO T, et al. L-arginine and erectile dysfunction[J]. *Journal of Psychosexual Health*, 2019, 1(1): 37-43.
- [6] RHIM H C, KIM M S, PARK Y J, et al. The potential role of arginine supplements on erectile dysfunction: A systemic review and meta-analysis[J]. *The Journal of Sexual Medicine*, 2019, 16(2): 223-234.
- [7] MENAFRA D, DE-ANGELIS C, GARIFALOS F, et al. Long-term high-dose L-arginine supplementation in patients with vasculogenic erectile dysfunction: A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial[J]. *Endocrinol Invest*, 2022, 45(5): 941-961.
- [8] WU G Y, BAZER F W, DAVIS T A, et al. Arginine metabolism and nutrition in growth, health and disease[J]. *Amino Acids*, 2009, 37(1): 153-168.
- [9] HIBBS J J, TAINTOR R R, VAVRIN Z. Macrophage cytotoxicity: Role for L-arginine deiminase and imino nitrogen oxidation to nitrite[J]. *Science*, 1987, 4 787(235): 473-476.
- [10] PACHER P, BECKMAN J S, LIAUDET L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2007, 87(1): 315-424.
- [11] RUBBO H, O-DONNELL V. Nitric oxide, peroxynitrite and lipoxygenase in atherogenesis: mechanistic insights[J]. *Toxicology*, 2005, 208(2): 305-317.
- [12] RADI R. Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(23): 5 839-5 848.
- [13] 国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 特殊医学用途配方食品通则: GB 29922—2013[S]. 北京: 中国标准出版社, 2013: 1-9.
- National Health and Family Planning Commission. National food safety standard, general rule on formulated foods for special medical purposes: GB 29922—2013[S]. Beijing: Standard Press of China, 2013: 1-9.
- [14] SIDNEY M M. Arginine metabolism revisited[J]. *The Journal of Nutrition*, 2016, 146(12): 2 579-2 586.
- [15] 梁明才, 杨林. 精氨酸抗氧化作用机制[J]. *生物信息学*, 2020, 18(4): 201-205.
- LIANG M C, YANG L. Mechanism of the antioxidant effect of arginine[J]. *Bioinformatics*, 2020, 18(4): 201-205.
- [16] BROSANAN M E, BROSANAN J T. Renal arginine metabolism[J]. *Journal of Nutrition*, 2004, 134(10): 2 791-2 795.
- [17] 王铮, 魏惠平, 靳佩, 等. 瓜氨酸在危重症患者肠功能障碍中的临床意义[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23(4): 446-448.
- WANG Z, WEI H P, JIN P, et al. Clinical significance of guanidine in intestinal dysfunction in critically ill patients[J]. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and*

- Critical Care, 2016, 23(4): 446-448.
- [18] HABERLE J, BODDAERT N, BURLINA A, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 29(7): 32-62.
- [19] KUO M T, SAVARAJ N, FEUN L G. Targeted cellular metabolism for cancer chemotherapy with recombinant arginine-degrading enzymes[J]. *Oncotarget*, 2010, 1(4): 246-251.
- [20] 刘兆金, 印遇龙, 邓敦, 等. 精氨酸生理营养研究[J]. *氨基酸和生物资源*, 2005, 27(4): 54-57.
- LIU Z J, YIN Y L, DENG D, et al. Physiological and nutritional studies on arginine[J]. *Amino Acids and Biological Resources*, 2005, 27(4): 54-57.
- [21] JRYAN P, RIECHMAN S E, FLUCKEY J D, et al. Amino acids in nutrition and health[M]. Texas: Adv Exp Med Biol Press, 2021: 129-149.
- [22] BLACHIER F, DAVILA A M, BENAMOUZIG R, et al. Channelling of arginine in NO and polyamine pathways in colonocytes and consequences [J]. *Front Biosci*, 2011, 16 (4): 1 331-1 343.
- [23] 殷运菊, 李凤娜, 李克克, 等. 多胺的生理功能及其作用机理研究进展[J]. *动物营养学报*, 2022, 34(4): 2 167-2 176.
- YIN Y J, LI F N, LI K K, et al. Progress of physiological functions of polyamines and their mechanism of action[J]. *Journal of Animal Nutrition*, 2022, 34(4): 2 167-2 176.
- [24] 彭瑛, 蔡力创. 精氨酸的保健作用及其调控研究进展[J]. *湖南理工学院学报(自然科学版)*, 2011, 24(1): 59-62.
- PENG Y, CAI L C. Advances in the health effects of arginine and its regulation [J]. *Journal of Hunan Institute of Technology (Natural Science Edition)*, 2011, 24(1): 59-62.
- [25] PERANZONI E, MARIGO I, DOLCETTI L, et al. Role of arginine metabolism in immunity and immunopathology [J]. *Immunobiology*, 2007, 212(9): 795-812.
- [26] HSU C N, TAIN Y L. Impact of arginine nutrition and metabolism during pregnancy on offspring outcomes[J]. *Nutrients*, 2019, 11 (7): 1 452-1 467.
- [27] TRUMBO P, SCHLICKER S, YATES A A, et al. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids [J]. *Journal of the American Dietetic Association*, 2002, 102(11): 1 621-1 630.
- [28] BODE-BOGER S M, BOGER R H, GALLAND A, et al. L-arginine-induced vasodilation in healthy humans: Pharmacokinetic pharmacodynamic relationship[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1998, 46(5): 415-516.
- [29] BLACHIER F, BLAIS A, ELANGO R, et al. Tolerable amounts of amino acids for human supplementation: Summary and lessons from published peer-reviewed studies[J]. *Amino Acids*, 2021, 53 (9): 1 313-1 328.
- [30] WU G Y, MEININGER C J. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors[J]. *Annual Review of Nutrition*, 2002 (22): 61-86.
- [31] PHANG J M, DONALD S P, PANDHARE J, et al. The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways[J]. *Amino Acids*, 2008, 35(4): 681-690.
- [32] KESHET R, EREZ A. Arginine and the metabolic regulation of nitric oxide synthesis in cancer[J]. *Disease Models & Mechanisms*, 2018, 11(8): 1-11.
- [33] FLYNN N E, MEININGER C J, HAYNES T E, et al. The metabolic basis of arginine nutrition and pharmacotherapy [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2002, 56(9): 427-438.
- [34] 孟繁甦, 苏磊, 陶雪飞, 等. 脓毒症中精氨酸代谢变化及应用的研究进展[J]. *广东医学*, 2009, 30(6): 996-997.
- MENG F S, SU L, TAO X F, et al. Research progress on arginine metabolism changes and application in sepsis [J]. *Guangdong Medical Science*, 2009, 30(6): 996-997.
- [35] TANGPHAO O, GROSSMANN M, CHALON S, et al. Pharmacokinetics of intravenous and oral L-arginine in normal volunteers[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1999, 47 (3): 261-266.
- [36] GRADA A, PHILLIPS T J. Nutrition and cutaneous wound healing [J]. *Clinics in Dermatology*, 2022, 40(2): 103-113.
- [37] PATEL J J, MILLER K R, ROSENTHAL C, et al. When is it appropriate to use arginine in critical illness? [J]. *Nutrition in Clinical Practice*, 2016, 31(4): 438-444.
- [38] SAVUSTIANENKO A V. L-arginine accelerates wound healing: New mechanisms and clinical trial data[J]. *TRAUMA*, 2018, 19 (1): 27-33.
- [39] ZHOU Y, LIU G T, HUANG H, et al. Advances and impact of arginine-based materials in wound healing[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2021, 9(34): 6 738-6 750.
- [40] DENIS C S, JASON KW, LEAH A V, et al. Arginase signalling as a key player in chronic wound pathophysiology and healing[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 29(8): 1-17.
- [41] HARADA D, NAGAMACHI S, ASO K, et al. Oral administration of L-ornithine increases the content of both collagen constituting amino acids and polyamines in mouse skin[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(4): 712-715.
- [42] CEREDA E, KLERSY C, SERIOLI M, et al. A nutritional formula enriched with arginine, zinc, and antioxidants for the healing of pressure ulcers: A randomized trial[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162 (3): 167-174.
- [43] SCHNEIDER K, YAHIA N. Effectiveness of arginine supplementation on wound healing in older adults in acute and chronic settings: A systematic review[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2019, 32(10): 457-462.
- [44] TRACEY J S, MARQUES W, CLAIRE W, et al. Supplemental protein and a multi-nutrient beverage speed wound healing after acute sleep restriction in healthy adults [J]. *The Journal of Nutrition*, 2022, 152(6): 1 560-1 573.

- [45] LITCHFORD M D. Putting the 2019 nutrition recommendations for pressure injury prevention and treatment into practice[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2020, 33(9): 462-468.
- [46] ZHAO Y Z, VANHOUTTE P M, LEUNG S W. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS[J]. *Journal of Pharmacol Science*, 2015, 129(2): 83-94.
- [47] BORK N I, NIKOLAEV V O. CGMP signaling in the cardiovascular system: The role of compartmentation and its live cell imaging[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(3): 801-817.
- [48] BAI Y Y, SUN L, YANG T, et al. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2009, 89(1): 77-84.
- [49] SIASOS G, TOUSOULIS D, VLACHOPOULOS C, et al. The impact of oral L-arginine supplementation on acute smoking-induced endothelial injury and arterial performance [J]. *The American Journal of Hypertens*, 2009, 22(6): 586-592.
- [50] APOLZAN J W, STEIN J A, ROOD J C, et al. Effects of acute arginine supplementation on neuroendocrine, metabolic, cardiovascular, and mood outcomes in younger men: A double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrition*, 2022, 101: 111658.
- [51] SHIRASEB F, ASBAGHI O, BAGHERI R, et al. Effect of L-arginine supplementation on blood pressure in adults: A systematic review and dose-response meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Advances in Nutrition*, 2022, 13(4): 1 226-1 242.
- [52] CHAO P C, LIN F C. Improved nutritional support with immune-modulating formula in patients with head and neck and esophageal cancer undergoing radiochemotherapy: A retrospective clinical study[J]. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2020, 29(3): 462-468.
- [53] YUCE SARI S, YAZICI G, YUCE D, et al. The effect of glutamine and arginine-enriched nutritional support on quality of life in head and neck cancer patients treated with IMRT[J]. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2016, 16: 30-35.
- [54] 潘宇, 吴伦清, 刘翠容, 等. 添加精氨酸的个体化营养支持对同步放化疗鼻咽癌营养不良患者的影响[J]. *中国临床新医学*, 2017, 5(10): 417-420.
- PAN Y, WU L Q, LIU C R, et al. Effect of individualized nutritional support with added arginine on malnourished patients with nasopharyngeal carcinoma treated with synchronous radiotherapy[J]. *China Clinical New Medicine*, 2017, 5(10): 417-420.
- [55] NAZARIAN B, FAZELI M E, ASBAGHI O, et al. Effect of L-arginine supplementation on C-reactive protein and other inflammatory biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Complement Ther Med*, 2019, 47: 102226.
- [56] LEMOS H, HUANG L, PREDERGAST G C, et al. Immune control by amino acid catabolism during tumorigenesis and therapy[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2019, 19(3): 162-175.
- [57] MARTI-LINDEZ A A, REITH W. Arginine-dependent immune responses[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2021, 78(13): 5 303-5 324.
- [58] CHEN C L, HSU S C, ANN D K, et al. Arginine signaling and cancer metabolism[J]. *Cancers*, 2021, 13(14): 3 541-3 559.
- [59] REIZINE F, LESOUHAITIER M, GREGOIRE M, et al. SARS-CoV-2-induced ARDS associates with MDSC expansion, lymphocyte dysfunction, and arginine shortage [J]. *Journal of Clinical Immunology*, 2021, 41(3): 515-525.
- [60] FIORENTINO G, COPPOLA A, IZZO R, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis[J]. *Eclinical Medicine*, 2021, 9(4): 51-57.
- [61] TOSATO M, CALVANI R, PICCA A, et al. Gemelli against COVID-19 post-acute care team effects of L-arginine plus vitamin c supplementation on physical performance, endothelial function, and persistent fatigue in adults with long COVID: A single-blind randomized controlled trial[J]. *Nutrients*, 2022, 23(14): 4 984-4 996.
- [62] 王海燕. 新中国成立 70 周年我国特殊食品监管法规体系演变历程[J]. *中国食品药品监管*, 2019(5): 30-43.
- WANG H Y. The evolution of China's special food regulatory system in the 70th anniversary of the founding of New China[J]. *China Food and Drug Administration*, 2019(5): 30-43.
- [63] 曹琳, 王子君. 胃癌术后早期肠内营养的护理[J]. *全科护理*, 2015, 15(12): 1 450-1 451.
- CAO L, WANG Z J. Nursing of early enteral nutrition after gastric cancer surgery[J]. *General Nursing*, 2015, 15(12): 1 450-1 451.
- [64] 柳硕岩, 陈啸风, 王枫, 等. 食管癌术后不同肠内营养配方的治疗效益[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2012, 15(5): 473-475.
- LIU S Y, CHEN X F, WANG F, et al. The therapeutic effect of different enteral nutrition formulas after esophageal cancer surgery [J]. *Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2012, 15(5): 473-475.
- [65] 陈瑶, 袁松梅, 曹平, 等. 肿瘤特殊医学用途配方食品及其相关营养研究进展[J]. *食品与机械*, 2023, 39(2): 25-30, 72.
- CHEN Y, YUAN S M, CAO P, et al. Advances in oncology special medical use formulae and their related nutritional research[J]. *Food & Machinery*, 2023, 39(2): 25-30, 72.
- [66] 边振甲, 付萍, 孙贵范, 等. 中国特殊食品产业发展蓝皮书[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2021: 242-338.
- BIAN Z J, FU P, SUN G F, et al. Blue book on the development of China's special dietary food industry[M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2021: 242-338.

(下转第 226 页)

- [38] 丁长河, 周林秀, 李晓林. 不同大米米饭碳水化合物消化速度的研究[J]. 河南工业大学学报(自然科学版), 2012, 33(5): 57-62.
- DING C H, ZHOU L X, LI X L, et al. Study on carbohydrate digestion rate of different rice[J]. Journal of Henan University of Technology (Natural Science Edition), 2012, 33(5): 57-62.
- [39] 王竹, 杨月欣, 王国栋, 等. 淀粉的消化特性与血糖生成指数[J]. 卫生研究, 2003(6): 622-624.
- WANG Z, YANG Y X, WANG G D, et al. Starch digestion and glycemic indexes[J]. Journal of Hygiene Research, 2003(6): 622-624.
- [40] 赵阿丹, 胡志全, 刘友明, 等. 米茶焙炒挥发性气味的形成与特征研究[J]. 中国粮油学报, 2016, 31(3): 1-6.
- ZHANG A D, HU Z G, LIU Y P, et al. The formation and characteristics of volatile odor in roasted rice tea[J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, 2016, 31(3): 1-6.
- [41] 王霞, 刘永吉, 董莹, 等. 杂粮代餐粉的配方设计和工艺优化[J]. 中国粮油学报, 2023, 38(2): 75-82.
- WANG X, LIU Y J, DONG Y, et al. Formulation design and process optimization of meal powder substitute for cereals[J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, 2023, 38(2): 75-82.
- [42] 孙志敏, 白建江, 朱辉明, 等. 混配比例及加工方式对“降糖稻 1 号”稻米产品抗性淀粉含量的影响[J]. 核农学报, 2012, 26(2): 318-323.
- SUN Z M, BAI J J, ZHU H M, et al. Effect of mixing ratio and processing methods on resistant starch content of products of rice 'Jiangtangdao 1'[J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2012, 26(2): 318-323.
- [43] 黄定强, 贺清辉, 王红刚. 食品加工工艺流程的优化策略探讨[J]. 现代食品, 2022, 28(5): 70-72.
- HUANG D Q, HE Q H, WANG H G. Discussion on the optimization strategy of food processing process[J]. Modern Food, 2022, 28(5): 70-72.
- [44] 芦荣华, 郭志芳. 食品加工工艺优化及应用探讨[J]. 食品安全导刊, 2021(12): 148-149.
- LU R H, GUO Z F. Optimization and application of food processing technology[J]. China Food Safety Magazine, 2021(12): 148-149.
- [45] 张雪颖. 食品加工过程中的超高压灭菌技术[J]. 食品安全导刊, 2022(8): 179-182.
- ZHANG X Y. Autoclave technology in the food processing process[J]. China Food Safety Magazine, 2022(8): 179-182.
- [46] 徐圣捷, 赵东, 高祥, 等. 超高压食品加工设备现状及发展趋势[J]. 食品工业, 2019, 40(12): 222-225.
- XU S J, ZHAO D, GAO X, et al. Application research of ultrahigh pressure food processing equipment in food industry[J]. The Food Industry, 2019, 40(12): 222-225.
- [47] 胡玉华, 王晓培, 石勇, 等. 真空冷冻干燥技术在方便食品中的应用[J]. 农产品加工, 2017(22): 48-50.
- HU Y H, WANG X P, SHI Y, et al. Application of vacuum freeze-dried technology in instant food[J]. Farm Products Processing, 2017(22): 48-50.
- [48] 方长云, 胡贤巧, 卢林, 等. 稻米抗性淀粉的研究进展[J]. 核农学报, 2015, 29(3): 513-520.
- FANG C Y, HU X Q, LU L, et al. Advances in study on rice resistant starch[J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2015, 29(3): 513-520.
- [49] 杨瑞芳, 白建江, 方军, 等. 分子标记辅助选择选育高抗性淀粉水稻新品种[J]. 核农学报, 2015, 29(12): 2 259-2 267.
- YANG R F, BAI J J, FANG J, et al. Establishment of marker-assisted selection system for breeding rice varieties with high resistant starch content[J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2015, 29(12): 2 259-2 267.
- [50] 周新桥, 陈达刚, 郭洁, 等. 高抗性淀粉水稻研究现状与展望[J]. 核农学报, 2020, 34(3): 515-520.
- ZHOU X Q, CHEN D G, GUO J, et al. Research progresses and prospects on high resistant starch in rice[J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences, 2020, 34(3): 515-520.
- [51] 杨瑞芳, 汤剑豪, 朴钟泽, 等. 高抗性淀粉功能水稻研究现状及发展趋势[J]. 作物研究, 2021, 35(5): 504-508.
- YANG R F, TANG J H, PIAO Z Z, et al. Research status and development trend of functional rice with high resistant starch[J]. Crop Research, 2021, 35(5): 504-508.
- [52] 杨瑞芳, 朴钟泽, 万常照, 等. 以优糖米为原料的初加工产品开发研究[J]. 中国粮油学报, 2021, 36(1): 148-154.
- YANG R F, PIAO Z Z, WAN C Z, et al. Development of primary processing products with "Youtang Rice" as raw material[J]. Journal of the Chinese Cereals and Oils Association, 2021, 36(1): 148-154.
-
- (上接第 220 页)
- [67] 揭良, 苏米亚. 特殊医学用途配方食品的研究进展[J]. 食品工业, 2022, 43(1): 259-262.
- JIE L, SU M Y. Research progress of special medical use formula[J]. Food Industry, 2022, 43(1): 259-262.
- [68] 李侠, 杨宏, 刘学波. 特医全营养配方食品配方组成分析[J]. 中国食物与营养, 2021, 27(12): 22-27.
- LI X, YANG H, LIU X B. Analysis of the formulation composition of special medical whole nutrition formula[J]. China Food and Nutrition, 2021, 27(12): 22-27.
- [69] 鲁晨辉, 何永熙, 魏皓东, 等. 关于苯丙酮尿症特殊医学用途配方食品研发与应用进展[J]. 食品工业科技, 2022, 43(16): 413-420.
- LU C H, HE Y X, WEI H D, et al. Progress on the development and application of special medical use formulae for phenylketonuria[J]. Food Industry Science and Technology, 2022, 43(16): 413-420.