·述评·消化外科进展·

繁花落尽之后:再谈加速康复理念在胰腺外科应用的瓶颈与展望

杨尹默　马永蔌　朱昱
北京大学第一医院肝胆胰外科,北京　100034
通信作者:杨尹默,Email:yangyinmo@263.net

【摘要】 胰腺外科患者术前营养不良发生率高,手术创伤大,术后并发症多,加速康复外科流程实践难度大。经过近20年的发展,加速康复理念在胰腺外科已形成成熟的指南与共识,但其应用面临各医学中心差异大、循证级别低、康复流程完成度不足等问题,期刊发文量增长停滞,研究热度有退潮趋势。笔者结合国内外文献,从过程管理、预康复和营养管理等方面解析加速康复外科应用于胰腺癌的瓶颈并展望未来的研究方向。

【关键词】 胰腺肿瘤;　胰腺手术;　加速康复外科;　过程管理;　预康复;　营养管理
基金项目:国家自然科学基金(82171722,82471772)

After the end of the flowers: the bottleneck and prospect of application of the concept of enhanced recovery after surgery in pancreatic surgery

Yang Yinmo, Ma Yongsu, Zhu Yu
Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: Yang Yinmo, Email: yangyinmo@263.net

【**Abstract**】 Patients with pancreatic surgery have a high incidence of preoperative malnutrition, large surgical trauma, and many postoperative complications. The practice of enhanced recovery after surgery is difficult. After nearly 20 years of development, the concept of enhanced recovery after surgery (ERAS) has formed mature guidelines and consensus in pancreatic surgery. However, its application is faced with problems such as large central differences, low level of evidence-based, and insufficient completion of rehabilitation processes. The growth of publications in journals on related topics has stagnated, and the research heat has a trend of ebbing. Based on the literature at home and abroad, the authors analyze the bottleneck of application of enhanced recovery after surgery in pancreatic cancer from the aspects of process management, pre-rehabilitation and nutrition management, and look forward to the future research direction.

【**Key words**】 Pancreatic neoplasms;　Pancreatic surgery;　Enhanced recovery after surgery;　Process management;　Pre-rehabilitation;　Nutrition management
Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171722, 82471772)

根治性手术切除是治愈胰腺癌的唯一希望,然而胰腺手术创伤大,术后并发症多,多数胰腺癌患者需序贯辅助化疗,高质量的围手术期康复对患者的治疗体验和远期预后至关重要[1]。加速康复外科(enhanced recovery after surgery,ERAS)理念自1999年由Kehlet教授最先提出,并在Olle Ljungqvist教授的推动下成立了世界ERAS协会。过去20年,外科、麻醉、康复、营养、护理等多学科专家基于循

DOI:10.3760/cma.j.cn115610-20250113-00018
收稿日期　2025-01-13
引用本文:杨尹默, 马永蔌, 朱昱. 繁花落尽之后:再谈加速康复理念在胰腺外科应用的瓶颈与展望[J]. 中华消化外科杂志, 2025, 24(1): 72-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20250113-00018.

证医学制订了一系列围手术期多模态干预策略，发布了多个专科ERAS管理共识或指南，成立了诸多ERAS学术组织，掀起ERAS研究和实践的热潮，改善了围手术期康复质量和远期预后，也深刻影响了日常医疗实践和医管政策。

ERAS的核心理念是通过优化临床康复路径缓解患者围手术期应激反应，达到减少术后并发症、缩短住院时间及促进康复的目的。在胰腺外科领域，世界ERAS协会和中华医学会等学术组织发布了包括《中国加速康复外科围术期管理专家共识（2016版）》等多部胰腺手术ERAS指南，在围手术期饮食、疼痛管理、运动恢复、引流管管理等方面形成了推荐意见。然而近年来，PubMed及中国知网等发表的ERAS相关文献增长逐渐停滞，研究热度有下降趋势。ERAS在执行和研究层面，面临以下挑战：(1)ERAS措施多，工作量大，执行率低。(2)ERAS过于注重住院阶段，对院前和术后居家康复阶段关注不足。(3)ERAS流程各医学中心特色明显，难以横向比较，证据级别低、样本量小、引入偏倚多，缺乏双盲对照。(4)缺乏重大理论创新。笔者将剖析加速康复理念在胰腺外科中应用的瓶颈，并展望未来研究发展方向。

一、重新审视ERAS的过程管理

（一）重视院前及术后居家康复阶段的ERAS管理

术后康复概念并不完全适应目前ERAS发展的需求，对于胰腺外科尤其是胰腺癌患者，康复过程并非仅局限于住院期间的“术后康复”[2-3]。笔者依据时间和康复场所将胰腺外科的ERAS流程分为住院前阶段、围手术期住院阶段（包括住院期间的术前、术中和术后阶段）以及居家康复阶段（表1）。目前ERAS执行过程中，围手术期住院阶段因在院内开展，医护人员充足，受关注度高，ERAS措施执行完成度好，然而住院前阶段以及居家康复阶段所受关注不足。住院前阶段虽然已纳入加速康复流程，但在门诊环境中，患者与ERAS团队缺乏充足沟通，ERAS措施执行率欠佳。在部分医学中心预康复措施甚至仅在术前1周入院后方才开始，严重影响执行效果；而出院至患者生理状态完全恢复的居家康复阶段甚至没有被纳入多数ERAS指南。预康复可在术前2周至1个月评估和改善患者心肺、营养、心理状态，可提高患者生理及心理储备，有助于提高患者术后康复质量和接受新辅助化疗的耐受力。居家康复阶段有助于患者及时接受术后辅助化疗。预康复流程的执行落地以及制订居家康复阶段的具体策略是未来ERAS过程管理的重点和难点。

（二）重视护理团队在ERAS中的作用

ERAS流程涉及从术前到术后一系列繁多措施，工作量巨大。护理团队承担了ERAS执行过程中的大多数环节，主导了临床表现观察、科研数据收集、执行过程监管和患者沟通等重要步骤。增强护理团队对ERAS理念的理解和认可度，发挥其主观能动性，对ERAS措施的完成度、患者康复体验和临床研究质量至关重要。国际上，护理专家发表的ERAS论文数量以及在ERAS协会任职不断增多，而国内护理团队在目前ERAS流程制订中尚缺乏话语权，主导ERAS临床研究项目较少。随着我国护理学科人才数量和质量不断提高，应更加重视护理专家在ERAS多学科诊疗团队和学术团体的话语权，提高其参与度，支持护理团队在学术平台发表文章、发出声音，激励护理团队在ERAS流程落地、执行和临床研究开展发挥更大作用。

（三）互联网医疗在ERAS过程管理的应用前景

ERAS执行过程产生的临床数据多、流程持续时间长、医疗应用场景广，给临床及护理工作带来了巨大的工作量，疲劳和职业倦怠可能影响ERAS

表1　胰腺外科加速康复外科过程管理

Table 1　Process management of enhanced recovery after surgery in pancreatic surgery

康复阶段		定义	时长	康复要点
住院前阶段		确诊至手术住院前或新辅助治疗前	1~4周	预康复主要阶段，评估并改善心肺、肌肉、营养、凝血状态
围手术期住院阶段	术前	住院至手术前	数天	继续预康复管理，术前血栓、疼痛、禁食管理
	术中	进入至离开手术室	数小时	术中液体、疼痛、麻醉、切口管理
	术后	离开手术室至出院前	1~4周	术后液体、疼痛、营养、引流管、运动管理
居家康复阶段		出院后至恢复日常生活或术后辅助治疗前	4~8周	以患者为中心的症状评估，逐渐恢复至正常生理及心理状态

措施的执行和团队士气。随着越来越多的循证医学证据产生，未来ERAS措施还有增多的趋势，互联网医疗及AI工具有助于减轻医护工作量，保证ERAS流程高效开展。

在院内阶段，已有可穿戴式数字化检测设备应用于实时患者生理状态监测以及治疗记录[4]。在院前预康复以及术后居家康复阶段，基于移动互联网技术的医疗平台可提供支持性护理服务，协助胰腺癌患者进行营养状态评估、肌体功能训练和饮食恢复，降低医疗成本，提升护理满意度[5]。在我国，互联网医疗已经打通政策和技术层面障碍，在部分头部三级甲等医院应用于医保患者常规复诊、取药、检查预约和线上多学科会诊。互联网医疗应用于胰腺外科ERAS过程管理前景广阔，但是各胰腺医学中心的ERAS流程具有各自特色，相互差异明显，各自开发ERAS专病应用程序，面临成本高、数据通用性差等问题。协同区域内多个胰腺外科中心，建立同质化的胰腺外科ERAS流程，开发统一的ERAS互联网应用程序，有助于扩大互联网医疗使用人群，降低平均成本，产生更高循证等级的临床证据。此外，AI技术应用于采集分析临床数据，解答患者日常康复问题，有利于进一步节约人工成本，改善过程管理。

二、重视预康复策略的落地

预康复指通过术前一系列改善运动、营养和心理状态的干预措施增强生理储备能力，改善机体生理和心理状态，以提高对手术应激的反应能力。胰腺癌患者术前常伴梗阻性黄疸及消化道症状，营养不良和肌少症发生比例高，非常适合预康复的应用。1篇包括6项RCT的系统综述显示：接受预康复患者术后胃排空延迟发生率降低、住院时间缩短、肌肉量改善[6]。然而目前对预康复策略的重视不足，1篇对13项已发表的ERAS指南的回顾性研究结果显示：仅有5项指南建议进行预康复治疗，且多数研究没有报告预康复措施的执行率[7]。

预康复主要包括运动机能、营养和心理状态等3个方面，呈协同关系。有荟萃分析和RCT报道预康复措施的临床获益，却只有少数研究能确定某个特定的预康复策略产生了临床获益。因此，笔者建议：预康复应采用包括营养补充、体育锻炼和减轻焦虑的多模态策略。胰腺外科预康复有待解决的问题包括：(1)缺乏高级别证据明确预康复改善围手术期并发症发生率。(2)潜在手术延迟的风险。(3)体力状态较差的患者应用预康复策略存在困难。

(一)重视预康复阶段肌少症的临床评价与干预

肌少症的概念于1988年由美国的Rosenberg教授提出，其初衷是为了关注高龄者的非脂肪体质量减少。在围手术期，骨骼肌组织可参与术后全身蛋白质代谢，作为蛋白质储备应对术后应激。肌少症患者更容易受到术后分解代谢的负面影响，继发骨骼肌、呼吸系统和肠道组织的功能受损，临床表现为肌肉强度降低、术后咳嗽能力受损(呼吸道感染风险)和肠道黏膜屏障受损(消化道感染风险)。

2010年，欧洲老年人肌肉减少症工作小组制订了第一个肌少症评价框架和指南，以肌肉量、肌力、身体状态为主要评价对象。亚洲肌肉减少症工作小组(Asian Working Group for Sarcopenia，AWGS)在2019年规范了最新的肌少症评估流程，增加了简要筛查方法，旨在将肌少症筛查推广至偏远贫困地区，实现自我筛查[8]。中国肿瘤营养队列常见恶性肿瘤营养状态与临床结局相关性研究(INSCOC)数据库纳入86家三级甲等医院19种恶性肿瘤患者61 627例，采用AWGS 2019年肌肉减少症诊断标准，结果显示：肿瘤患者肌肉减少症患病率为18.1%(11 175/61 627)，其中胰腺癌患者患病率最高，为32.4%(311/961)，且该比例随TNM分期增高而增加[9]。骨骼肌损失的程度与患者无病生存期及总生存期相关[10]。

肌少症药物干预方面，有激活素受体拮抗剂、肌肉生长抑制素、雄激素受体调节剂和肌钙蛋白激活剂正在开展临床试验[8]。其他干预手段方面，AWGS 2019提出营养补充和抗阻力训练，营养补充包括支链氨基酸、维生素D、乳清蛋白和羟甲基丁酸盐强化牛奶。“运动+营养”可以提高肌肉量和功能。脱离抗阻力训练，单纯补充营养品，不能根本提高肌肉量和肌力。

(二)重视心肺锻炼和抗阻锻炼

大手术后肝脏和肌肉代谢需求增加，耗氧量增加50%，心肺系统必须发挥作用以满足额外的氧气需求。心输出量不足以满足全身氧气需求是术后心肌梗死、术后伤口感染和吻合口瘘等并发症的潜在原因。心肺运动测试得出的运动能力值已被证明可以预测术后全因死亡率与住院时间[11]。

运动训练还促进骨骼肌利用脂肪酸和葡萄糖。术前非糖尿病患者常伴随胰岛素抵抗和糖代谢紊乱，术前高血糖和胰岛素抵抗与严重的术后并发症和30 d死亡率增加相关[12]。运动训练带来的代谢改变可增加应对应激的能力，有效地恢复能量稳态，避免严重的身体蛋白质损失。有氧运动和阻力

训练相结合，在生命质量、心理状态、身体素质等方面比单独进行一项活动有更高的获益。多模态康复的运动组成部分旨在提高心肺和肌肉骨骼系统的生理储备和功能。最近1项对422例腹部大手术患者的8项RCT荟萃分析结果显示：与标准治疗相比，包括体育锻炼在内的术前干预对术后并发症发生率，特别是肺部并发症具有保护作用[13]。

三、ERAS的围手术期营养管理热点

（一）围手术期营养的评估与治疗

对于胰腺外科尤其是胰腺癌患者，梗阻性黄疸和胰腺功能受损将引发肝脏合成功能异常和血糖变化，营养不良风险高。围手术期营养管理的两个重点是营养状态的评价和治疗。营养状态评价方面，营养风险筛查2002是最常用的营养风险筛查工具[14]，患者主观整体评估是肿瘤患者专用营养评估方法，虽然使用稍复杂，但其准确性可得到验证，且更适合以患者为中心的康复模式[15]。营养治疗应坚持主动管理及时干预，而不是反应性管理，以避免营养不良导致功能恶化。治疗方式建议采用“逐级递进式”营养支持，即经口进食→口服补充营养→肠内营养→肠外营养[16]。

胰岛素抵抗和肌少症是营养不良的一体两面。围手术期营养不良患者常呈分解代谢，临床主要表现为高血糖和人体蛋白质丢失，实质是胰岛素功能受损的代谢后果。肌肉量与胰岛素抵抗密切相关，70%的膳食葡萄糖由骨骼肌摄取，骨骼肌量减少影响骨骼肌对膳食葡萄糖的摄取，导致胰岛素抵抗。胰岛素抵抗也会造成骨骼肌减少，因此胰岛素抵抗和肌肉量减少是“同一枚硬币的两面”[17]。手术应激和术前禁食加重胰岛素抵抗状态，血糖升高与肌肉减少加剧，这与大手术后的并发症发生率密切相关。因此，抗分解代谢策略不仅包括血糖控制和营养补充，还应包括疼痛控制和避免术前禁食等缓解胰岛素抵抗策略[18]。

《胰腺外科围手术期全程化营养管理中国专家共识（2020版）》指出：营养筛查与支持应在围手术期早期及时开始。Trestini等[19]报道通过早期营养咨询可改善胰腺癌患者的营养状况和总生存期。交界可切除及局部进展胰腺癌患者新辅助与转化治疗阶段是营养支持宝贵的时间窗口，可改善营养代谢状态和手术结局，应充分利用该窗口期，采取积极措施[20]。1项454例连续入组的交界可切除胰腺癌或局部进展期胰腺癌队列研究结果显示：新辅助或转化治疗3个月内持续体质量下降是无法完成根治性手术和预后不良的独立危险因素[21]。

（二）免疫营养治疗的应用

术前补充免疫调节营养素（immune modulating nutrition，IMN）可刺激肠道相关淋巴组织引发宿主全身免疫反应，改善手术及放化疗患者的炎症反应，降低术后感染并发症发生率和缩短住院时间。目前标准口服营养补充配方中的IMN包括谷氨酰胺、精氨酸、omega-3脂肪酸、核糖核苷酸和益生菌[22]。IMN调控炎症反应的机制有待进一步明确。IMN中精氨酸可增加T细胞活性，减少IL-1、IL-6和TNF-α的产生，并支持组织再生和代谢功能；omega-3脂肪酸可抑制血栓素、前列环素、白三烯调节炎症状态；补充核糖核苷酸通过增加羟脯氨酸合成促进伤口愈合。目前迫切需要更多的RCT验证IMN在胰腺外科患者中的作用。

欧洲临床营养与代谢学会指南推荐营养不良的癌症患者通过口服、肠内和肠外途径使用富含免疫营养素的营养配方。通过对4项RCT的荟萃分析表明：胰十二指肠切除术前肠内补充IMN在降低术后感染和并发症发生率方面均优于常规肠内营养[23]。Wang等[24]亦报道围手术期补充IMN可减少感染并发症和术后胰瘘发生率。胰腺癌患者胰十二指肠切除术前补充IMN的时机应早于术前7 d，Yang等[25]的荟萃分析结果显示：膳食补充IMN>7 d方能使胰腺癌患者获益。此外应避免使用单一免疫营养素，发挥多种免疫营养素协同或互补作用。

四、结语

胰腺外科的ERAS实践有遭遇瓶颈期的趋势，重新审视ERAS的过程管理，重视院外预康复和居家康复的落地，发挥护理团队的主观能动性，充分运用互联网医疗技术，有助于减轻医护工作量，提高ERAS措施执行质量，促进ERAS研究开展。在预康复阶段应做好营养、心肺、肌肉机能的评价，强调心肺锻炼与抗阻锻炼结合；在营养管理方面，深刻理解肌少症和胰岛素抵抗的一体两面关系，关注血糖控制、营养补充和免疫营养治疗的应用，将有助于未来ERAS流程的梳理和新的临床研究设计。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 王若冰，刘悦泽，张太平.2023年度胰腺外科治疗进展及焦点展望[J].中华普通外科杂志，2024，39(1)：14-18. DOI：10.3760/cma.j.cn113855-20231108-00316.

[2] 吴栋,展翰翔,王磊,等.微创与加速康复外科理念下胰腺癌围手术期的营养管理[J].腹腔镜外科杂志,2019,24(9):717-720. DOI:10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2019.09.717.
[3] 胡浩,杨尹默.胰十二指肠切除围手术期加速康复值得重视的若干热点问题[J].中华普通外科杂志,2024,39(11):817-821. DOI:10.3760/cma.j.cn113855-20241007-00610.
[4] Yu Y, Li M, Kang R, et al. The effectiveness of telephone and internet-based supportive care for patients with esophageal cancer on enhanced recovery after surgery in China: a randomized controlled trial[J]. Asia Pac J Oncol Nurs,2022,9(4):217-228. DOI:10.1016/j.apjon.2022.02.007.
[5] Wu Y, Wang X, Gao F, et al. Mobile nutrition and health management platform for perioperative recovery: an interdisciplinary research achievement using WeChat Applet[J]. Front Med (Lausanne),2023,10:1201866. DOI:10.3389/fmed.2023.1201866.
[6] Bundred JR, Kamarajah SK, Hammond JS, et al. Prehabilitation prior to surgery for pancreatic cancer: a systematic review[J]. Pancreatology,2020,20(6):1243-1250. DOI:10.1016/j.pan.2020.07.411.
[7] Martin L, Gillis C, Ljungqvist O. Preoperative nutrition care in enhanced recovery after surgery programs: are we missing an opportunity?[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care,2021,24(5):453-463. DOI:10.1097/MCO.0000000000000779.
[8] Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. J Am Med Dir Assoc,2020,21(3):300-307.e2. DOI:10.1016/j.jamda.2019.12.012.
[9] 宋春花,程好晴,崔久嵬,等.中国肿瘤住院患者肌肉减少症调查报告[J/OL].肿瘤代谢与营养电子杂志,2024,11(5):638-650[2025-01-11]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/Ch9QZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjUwMTA0MTcwMjI2EhB6bGR4eXl5MjAyNDA1MDEwGghpOHJvNDdkdw%3D%3D. DOI:10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2024.05.007.
[10] Cloyd JM, Nogueras-González GM, Prakash LR, et al. Anthropometric changes in patients with pancreatic cancer undergoing preoperative therapy and pancreatoduodenectomy[J]. J Gastrointest Surg,2018,22(4):703-712. DOI:10.1007/s11605-017-3618-4.
[11] Older PO, Levett D. Cardiopulmonary exercise testing and surgery[J]. Ann Am Thorac Soc,2017,14(Supplement_1):S74-S83. DOI:10.1513/AnnalsATS.201610-780FR.
[12] Karimian N, Niculiseanu P, Amar-Zifkin A, et al. Association of elevated pre-operative hemoglobin A1c and post-operative complications in non-diabetic patients: a systematic review[J]. World J Surg,2018,42(1):61-72. DOI:10.1007/s00268-017-4106-4.
[13] Heger P, Probst P, Wiskemann J, et al. A systematic review and meta-analysis of physical exercise prehabilitation in major abdominal surgery (PROSPERO 2017 CRD42017080366)[J]. J Gastrointest Surg,2020,24(6):1375-1385. DOI:10.1007/s11605-019-04287-w.
[14] Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN practical guideline: clinical nutrition in surgery[J]. Clin Nutr,2021,40(7):4745-4761. DOI:10.1016/j.clnu.2021.03.031.
[15] Vashi P, Popiel B, Lammersfeld C, et al. Outcomes of systematic nutritional assessment and medical nutrition therapy in pancreatic cancer[J]. Pancreas,2015,44(5):750-755. DOI:10.1097/MPA.0000000000000336.
[16] 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.胰腺癌患者的营养治疗专家共识[J/OL].肿瘤代谢与营养电子杂志,2022,9(1):35-38[2025-01-11]. https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/Ch9QZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjUwMTA0MTcwMjI2EhB6bGR4eXl5MjAyMjAxMDA3GghzMTFiNXd1cw%3D%3D.
[17] Meex R, Blaak EE, van Loon L. Lipotoxicity plays a key role in the development of both insulin resistance and muscle atrophy in patients with type 2 diabetes[J]. Obes Rev,2019,20(9):1205-1217. DOI:10.1111/obr.12862.
[18] Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol,2009,23(4):401-409. DOI:10.1016/j.bpa.2009.08.004.
[19] Trestini I, Paiella S, Sandini M, et al. Prognostic impact of preoperative nutritional risk in patients who undergo surgery for pancreatic adenocarcinoma[J]. Ann Surg Oncol,2020,27(13):5325-5334. DOI:10.1245/s10434-020-08515-5.
[20] Trestini I, Cintoni M, Rinninella E, et al. Neoadjuvant treatment: a window of opportunity for nutritional prehabilitation in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. World J Gastrointest Surg,2021,13(9):885-903. DOI:10.4240/wjgs.v13.i9.885.
[21] Duconseil P, Garnier J, Weets V, et al. Effect of clinical status on survival in patients with borderline or locally advanced pancreatic adenocarcinoma[J]. World J Surg Oncol,2019,17(1):95. DOI:10.1186/s12957-019-1637-1.
[22] Wobith M, Weimann A. Oral nutritional supplements and enteral nutrition in patients with gastrointestinal surgery[J]. Nutrients,2021,13(8):2655. DOI:10.3390/nu13082655.
[23] Guan H, Chen S, Huang Q. Effects of enteral immunonutrition in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Ann Nutr Metab,2019,74(1):53-61. DOI:10.1159/000495468.
[24] Wang SY, Hung YL, Hsu CC, et al. Optimal perioperative nutrition therapy for patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a systematic review with a component network meta-analysis[J]. Nutrients,2021,13(11):4049. DOI:10.3390/nu13114049.
[25] Yang FA, Chen YC, Tiong C. Immunonutrition in patients with pancreatic cancer undergoing surgical intervention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutrients,2020,12(9):2798. DOI:10.3390/nu12092798.