

健脾益气复方中药联合肠内营养粉剂对慢性阻塞性肺疾病小鼠的治疗作用

邓宜材^{1△} 刘雯珍^{2△} 陈子晗^{2,3} 张雅馨² 鄢树枫² 郑志凌^{2,3} 董芳¹ 陈卓²

1.厦门大学附属福州第二医院呼吸内科,福建福州 350007;2.中国科学院福建物质结构研究所化学生物学研究室,福建福州 350002;3.福建省福州第一中学高中部,福建福州 350100

[摘要] 目的 评估健脾益气复方中药颗粒剂联合肠内营养粉剂安素治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)的有效性与安全性。方法 选取雄性小鼠 96 只,其中 24 只作为正常对照组,其余 72 只采用烟熏小鼠法建立 COPD 模型,随机分 3 组:COPD 模型组、安素治疗组(0.558 g/mL 安素,0.1 mL/10 g 小鼠)及中药联合安素治疗组(0.558 g/mL 安素,0.1 mL/10 g 小鼠+2.5 g/mL 中药,0.06 mL/10 g 小鼠)。所有小鼠在实验全程进行体重监测,并分别在治疗前、治疗后 2 周及 5 周进行血清学检测及肺组织切片检查。结果 与正常对照组小鼠相比,COPD 模型组小鼠体重增加明显减缓,血清总蛋白和白蛋白含量均明显降低($P < 0.05$),血清谷草转氨酶和谷丙转氨酶含量均明显升高($P < 0.05$)。与 COPD 模型组小鼠相比,中药联合安素治疗组小鼠的体重明显回升,治疗后 5 周,血清总蛋白和白蛋白含量均显著增加($P < 0.05$),血清谷草转氨酶和谷丙转氨酶含量均明显下降($P < 0.05$)。病理切片结果也证实了中药联合安素治疗对 COPD 肺部病理改变具有明显改善作用。结论 健脾益气复方中药联合肠内营养粉剂安素可明显改善 COPD 营养不良状况,并有效改善其肺组织受损情况。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病;肠内营养剂;中药复方;小鼠

[中图分类号] R563

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2017)05(b)-0020-05

Effects of a combination therapy with a compound Chinese medicine and an enteral nutrition powder in the treatment of mice with chronic obstructive pulmonary diseases

DENG Yicai^{1△} LIU Wenzhen^{2△} CHEN Zihan^{2,3} ZHANG Yaxin² YAN Shufeng² ZHENG Zhiling^{2,3} DONG Fang¹ CHEN Zhuo²

1.Department of Respiration Medicine, the Second Hospital in Fuzhou Affiliated to Xiamen University, Fujian Province, Fuzhou 350007, China; 2.Division of Chemical Biology, Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, Fujian Province, Fuzhou 350002; 3.Fuzhou No.1 High School, Fujian Province, Fuzhou 350100, China

[Abstract] Objective To evaluate the validity and safety of a combination therapy with a compound Chinese medicine and an enteral nutrition powder ensure on chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). **Methods** Among 96 male mice, 24 mice were randomly selected as a normal control group, the other 72 mice were induced as COPD mice after 60-day smoking. These COPD mice were then randomly divided into 3 groups: COPD positive group, Ensure treatment

[基金项目] 福建省福州市卫生系统科技计划项目(2014-S-W29);福建省福州市科技计划项目(2015-S-141-4);福建省福州经济技术开发区科技计划项目(2015mw08)。

[作者简介] 邓宜材(1978.11-),男,硕士;研究方向:呼吸系统疾病的诊疗与研究。刘雯珍(1992.11-),女,中国科学院福建物质结构研究所 2015 级生物化学与分子生物学专业在读硕士研究生;研究方向:生物医学。

△共同第一作者

[通讯作者] 董芳(1964.4-),女,主任医师,硕士研究生导师;研究方向:呼吸系统疾病的诊疗与研究。陈卓(1970.11-),女,博士,研究员,博士研究生导师;研究方向:生物医学。

group (0.558 g/mL Ensure, 0.1 mL/10 g mice), combination therapy group (0.558 g/mL Ensure, 0.1 mL/10 g mice+2.5 g/mL traditional Chinese medicine, 0.06 mL/10 g mice). The weights of all mice were monitored during the whole experimental period. The serologic tests were carried out before and at different time points (2 weeks or 5 weeks) after the treatments began. Meanwhile, histological examinations of their lungs were performed. **Results** Compared with the normal control group mice, COPD mice showed a lower amount of serum albumin ($P < 0.05$) and a higher level of serum aminotransferase activity ($P < 0.05$) with a much slower rate in weight gaining.

After 5-week treatments with the combination therapy, compared with the COPD positive group, the amounts of serum albumin were increased gradually ($P < 0.05$) and the serum aminotransferase activities were returned to normal ($P < 0.05$). Results from histological examinations confirmed the efficacy of the combination therapy on COPD mice. **Conclusion** The combination therapy with a compound Chinese medicine and an enteral nutrition Ensure is effective in improvement of poor nutrition status in COPD mice induced by smoking, and effectively improve the lung tissue damage.

[Key words] Chronic obstructive pulmonary disease; Enteral nutrition; Compound Chinese medicine; Mice

慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD),简称慢阻肺,是一种常见的慢性呼吸系统疾病,其特征是持续存在的气流受限,可进一步发展为肺源性心脏病,甚至发生肺功能衰竭^[1]。据预测,到 2020 年 COPD 将跃升为世界疾病经济负担第五位和第三大死因^[2]。目前虽然对于 COPD 的确切发病机制尚不清楚,但研究发现 COPD 患者多伴有营养不良症,造成病情进行性加重,反复发作,导致该病病死率逐年升高^[3]。因此,营养状况被公认是影响 COPD 患者预后的独立危险因素^[4]。据报道,肠内营养粉剂在一定程度上可改善 COPD 患者的营养状况^[5]。此外,传统中医药在治疗 COPD 上也有其独特疗效,可提高整体免疫功能达到改善症状、减少疾病急性发作次数等作用^[6]。为进一步了解传统中药组成的健脾益气复方中药颗粒剂治疗 COPD 的效果,本实验通过烟熏法建立小鼠 COPD 模型,并通过不同治疗方法,监测小鼠体重、血清学检测指标及进行肺组织切片检查等方法,评估该复方中药颗粒剂联合肠内营养粉剂治疗 COPD 的有效性与安全性。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性健康 ICR 小鼠 96 只,6~7 周龄,由福建医科大学实验动物中心提供,生产许可证号为 SCXK(闽)2012-0001,实验动物合格证号为 0002359。实验小鼠饲养于 12 h 光照/12 h 黑暗的 SPF 级环境中,自由摄食和饮水,动物适应 1 周[体重(20±3)g]后进行实验。

1.2 药品与试剂

袋装健脾益气复方中药颗粒剂(批号为 5113541,广东一方有限公司生产),每袋由党参 15 g、茯苓 10 g、白术 10 g、黄芪 10 g、桔梗 6 g、薏苡仁 15 g、陈皮 6 g、甘草 3 g 生药组成。浓缩后颗粒剂克数与生药克数的比例分别为党参 1:3.3,茯苓 1:20,白术 1:3.3,黄芪 1:5,桔梗 1:4,陈皮 1:6,薏苡仁 1:10.7,甘草 1:6。由厦门大学附属福州第二医院提供。成人用量为:每日 1 次,每次 1 袋,以 300 mL 温饮用水冲服。本实验中将该复方中药颗粒剂溶解于水配置成 10 倍于人单位公斤体重

溶液(即 2.5 g/mL),按 0.06 mL/10 g 小鼠体重给小鼠灌服,每日 1 次。肠内营养粉剂安素(Ensure),美国雅培公司生产,400 g/听,每 100 克粉剂含蛋白质 15.9 g,碳水化合物 60.7 g,脂肪 15.9 g,以及多种矿物质和维生素微量元素,能量 1 kcal/mL。作为人体部分营养补充,成人用量为 55.8 g 粉剂温水冲调成 250 mL,口服,每日 1 次。配置成 5 倍于人单位公斤体重溶液(即 0.558 g/mL),按照 0.1 mL/10 g 小鼠体重灌服,每日 1 次。

1.3 方法

1.3.1 COPD 小鼠模型建立 雄性小鼠 96 只,其中 24 只作为正常对照组(以下简称“对照组”),其余 72 只进行烟熏造模:置入熏烟染毒箱(50 cm×40 cm×35 cm,54 L)内熏红金龙牌香烟(焦油量 8 mg,烟气烟碱量 0.5 mg,烟气一氧化碳量 11 mg)烟雾,30 min/次,1 次/d(每次 5 支烟),每周休息 1 d,烟熏造模 60 d。小鼠体重出现明显下降,呈现倦怠、嗜睡等症状;血清学检测指标出现显著异常(包括血清总蛋白、血清白蛋白含量的下降等);肺组织切片明确显示 COPD 病理特点,由此认为 COPD 小鼠造模成功。

1.3.2 分组与给药 烟熏 60 d 后,将 72 只烟熏造模小鼠采用简化分层随机法(也称简化均衡随机法,即将小鼠按照体重大小顺序排列,分组时依次从随机数字表中顺序取数,把每次取得的数字除以组数,所得余数作为这一轮开始分配的组次,从该组开始顺次每组分配一只,然后再取下一个随机数,除以组数,所得余数作为下一轮开始分配的组次,顺次每组分配一只,直至分完所有动物为止)分为 3 组:COPD 模型组(以下简称“模型组”)、安素治疗组(以下简称“治疗组”)、中药联合安素治疗组(以下简称“联合组”)。对照组和模型组小鼠均按 0.1 mL/10 g 小鼠体重的剂量灌服生理盐水;治疗组小鼠用 5 倍人单位公斤体重安素(0.558 g/mL)按 0.1 mL/10 g 小鼠体重剂量灌服;联合组小鼠用 10 倍人单位公斤体重中药(2.5 g/mL)按 0.06 mL/10 g 小鼠体重剂量灌服及 5 倍人单位公斤体重安素溶液按 0.1 mL/10 g 小鼠体重剂量灌服。上述给药均每日 1 次,连续 5 周。每日给药前称重小鼠,并作为该日给药量的计算依据。

1.3.3 指标与检测 从烟熏造模至实验结束期间,在对所有小鼠进行体重监测的同时,分别在给药前、给药后2周及5周将各组小鼠随机选取8只采血测血清总蛋白、白蛋白、球蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶含量,评估不同治疗方案的有效性与安全性。此外,通过对 COPD 小鼠肺组织病理切片观察,可进一步验证不同治疗方案对 COPD 肺组织病理改变的改善程度。

1.4 统计学方法

采用 GB-STAT 统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料数据用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析法,使用 LSD-*t* 法进行验后多重比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同治疗方案对 COPD 小鼠体重的影响

进行烟熏法建立小鼠 COPD 模型的早期(即烟熏 4 d 之内),对照组与模型组小鼠体重无明显差异,但随烟熏时间延长,模型组小鼠体重出现明显降低(烟熏后 4~10 d),烟熏 10 d 后小鼠体重维持在相对稳定范围(烟熏后 10~16 d),之后逐渐适应了烟熏环境而表现为体重开始反弹性增加(图 1)。尽管烟熏后期小鼠的体重处于增长态势,但这些小鼠的活跃度和活动性均明显下降,表现为倦怠、嗜睡等现象。

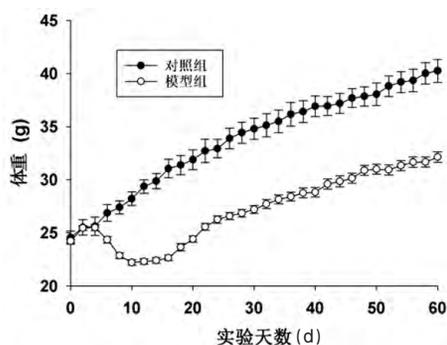


图 1 烟熏法建立 COPD 模型小鼠的体重变化情况 ($n=24$)

通过连续 5 周不同给药方案的治疗,模型组小鼠体重始终保持较低水平;治疗组小鼠体重与模型组无明显差异;而联合组小鼠在给药 10 d(即实验天数为 70 d)后,体重出现逐步攀升现象,再经过 10 d 的修复时间(即实验天数为 80 d),小鼠基本达到对照组的体重水平(图 2)。

2.2 不同治疗方案对 COPD 小鼠营养性指标的影响

血清学指标检测显示:烟熏 60 d 后小鼠的血清总蛋白及白蛋白含量明显降低,相关肺组织切片出现明显纤维组织增生、肺泡数目显著减少等现象,进一步

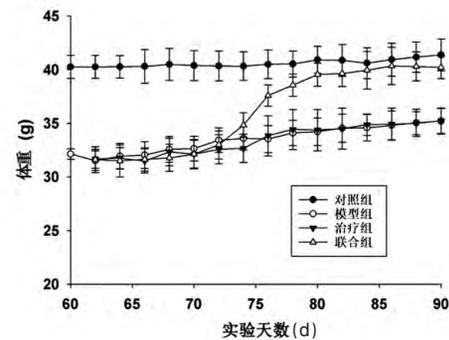


图 2 不同治疗方案对 COPD 模型小鼠体重的影响 ($n=24$)

确认了 COPD 小鼠模型的成功建立。在不同治疗方案下,小鼠的血清总蛋白含量、血清白蛋白含量及血清球蛋白含量的检测显示:给药前模型组小鼠的总蛋白及白蛋白含量处于较低水平,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 2 周及 5 周模型组小鼠总蛋白及白蛋白含量仍较低,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组小鼠和联合组小鼠,在治疗后第 2 周其总蛋白含量和白蛋白含量基本恢复到正常水平,与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与此同时,所有小鼠的血清球蛋白含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1~3。

表 1 不同治疗方案下 COPD 小鼠血清总蛋白含量比较 ($g/L, \bar{x} \pm s, n=24$)

组别	给药前	治疗 2 周	治疗 5 周
对照组	60.33±2.36	59.85±3.59	60.66±2.32
模型组	57.83±2.38*	56.00±3.39*	57.10±3.38*
治疗组	58.48±2.25*	59.08±2.61	58.10±3.66
联合组	58.39±2.69*	60.85±1.99	61.00±4.09
F 值	1.61	3.99	2.50
P 值	0.21	0.02	0.08

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 2 不同治疗方案下 COPD 小鼠血清白蛋白含量比较 ($g/L, \bar{x} \pm s, n=24$)

组别	给药前	治疗 2 周	治疗 5 周
对照组	31.64±0.57	31.74±1.96	32.01±0.95
模型组	27.65±1.81*	27.70±3.24*	28.25±3.34*
治疗组	27.6±1.15*	30.63±2.11	29.31±2.78
联合组	27.26±1.83*	31.93±0.68	32.31±1.76
F 值	16.660	6.330	5.610
P 值	0.000	0.002	0.004

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

表 3 不同治疗方案下 COPD 小鼠血清球蛋白含量比较 ($g/L, \bar{x} \pm s, n=24$)

组别	给药前	治疗 2 周	治疗 5 周
对照组	28.69±2.25	28.11±3.05	28.65±1.79
模型组	30.18±2.13	28.30±1.69	28.85±0.80
治疗组	30.88±1.66	28.45±1.37	28.79±2.17
联合组	31.13±1.72	28.93±1.46	28.69±3.51
F 值	2.51	0.24	0.01
P 值	0.08	0.87	0.99

2.3 不同治疗方案对 COPD 小鼠安全性指标的影响

对照组小鼠的谷丙转氨酶活性及谷草转氨酶活性在整个实验过程均无明显波动;与之相反,模型组小鼠的谷丙转氨酶活性大幅度上升,与对照组相比,差异有统计学意义($P < 0.05$),且该酶的活性随着时间的推移呈递增趋势。治疗组小鼠谷丙转氨酶活性基本被控制在给药前水平,但与对照组相比,其谷丙转氨酶活性依然显著偏高($P < 0.05$)。联合组小鼠在用药后谷丙转氨酶活性逐步恢复降低,治疗 5 周后其谷丙转氨酶活性与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示其谷丙转氨酶活性已基本恢复正常。见表 4。

表 4 不同治疗方案下 COPD 小鼠血清谷丙转氨酶活性比较 (U/L, $\bar{x} \pm s, n=24$)

组别	给药前	治疗 2 周	治疗 5 周
对照组	31.75±4.26	30.75±5.39	31.75±4.30
模型组	40.13±4.85*	43.25±3.77*	57.25±4.27*
治疗组	39.88±3.60*	40.88±3.68*	40.13±2.53*
联合组	40.00±3.25*	36.63±3.07*	31.38±2.39
F 值	8.34	14.53	96.13
P 值	0.00	0.00	0.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

本研究发现,经烟熏 60 d 建立的 COPD 小鼠模型,其谷草转氨酶活性与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),但 2 周后的血清学指标监测发现其谷草转氨酶活性显著提高($P < 0.01$),并持续到实验结束。治疗组小鼠的谷草转氨酶活性出现一定回落趋势,但治疗 5 周后与对照组相比,差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。联合组谷草转氨酶活性明显下降,治疗 5 周后与对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示该组小鼠谷草转氨酶活性已基本恢复正常。见表 5。

表 5 不同治疗方案下 COPD 小鼠血清谷草转氨酶活性比较 (U/L, $\bar{x} \pm s, n=24$)

组别	给药前	治疗 2 周	治疗 5 周
对照组	81.63±5.18	81.75±4.20	81.88±5.52
模型组	80.25±8.47	125.50±13.08**	119.75±18.50*
治疗组	79.88±4.02	98.00±6.76**	88.00±16.95*
联合组	79.63±6.44	83.13±13.92*	80.75±4.40
F 值	0.16	30.84	15.92
P 值	0.92	0.00	0.00

注:与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

2.4 不同治疗方案对 COPD 小鼠肺组织切片的影响

对不同治疗方案持续治疗 5 周的 COPD 小鼠进行肺组织病理切片检查结果可见:对照组小鼠的呼吸道及肺泡上皮结构完整,平滑肌完整未见纤维组织增

生,肺泡组织形态均匀,肺泡区炎症细胞浸润较少;相反地,模型组小鼠的支气管管腔显著增厚,出现纤维组织增生,各级支气管管壁、血管黏膜下和周围肺组织伴有大量炎性细胞浸润,肺泡壁变薄,肺泡腔扩大,部分融合形成肺大泡,肺泡数目显著减少。与模型组比较,治疗组小鼠的支气管管腔增厚情况明显减轻,黏液栓形成减少,纤维组织增生减轻,各级支气管管壁、血管黏膜下和周围肺组织炎性细胞浸润相对减少,肺泡破坏数目也明显减少;联合组小鼠的肺组织切片中无明显支气管管腔增厚情况,黏液栓形成也显著减少,纤维组织增生不明显,各级支气管管壁、血管黏膜下和周围肺组织炎性细胞浸润也较少,肺泡破坏数目较少,证实了该联合疗法对 COPD 小鼠的治疗作用。见图 3。

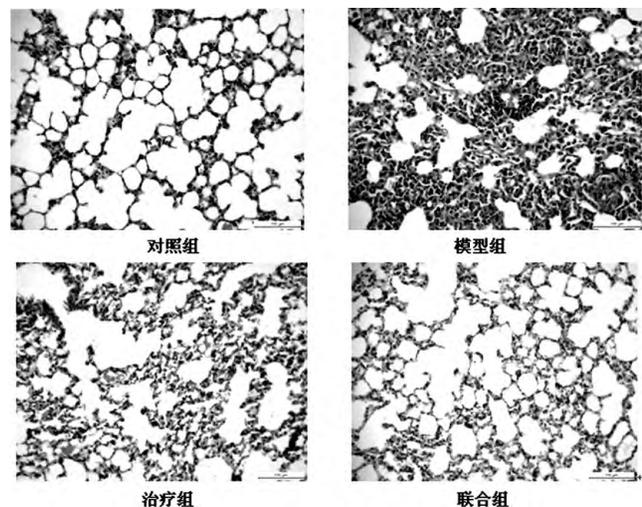


图 3 COPD 小鼠经不同治疗方案治疗 5 周后的肺组织切片 HE 染色情况(200×)

3 讨论

COPD 是病死率呈上升趋势的少数慢性疾病之一,具有病程长、病情反复、合并症多、病死率高等特点^[7]。目前用于 COPD 患者病情评价的方法很多,各有其优缺点及应用限^[8]。其中,血细胞计数和血红蛋白、总蛋白、白蛋白、前白蛋白、三酰甘油、胆固醇以及各类免疫球蛋白量是常用的实验室指标^[9]。此外,体重下降是 COPD 患者全身炎症的反映,是 COPD 进程中独立的影响因素^[10],也是其预后的重要评判指标之一。COPD 的病理学改变主要发生于中央气道、外周气道、肺实质和肺的血管系统^[11]。因此,本实验通过监测 COPD 小鼠体重,比较治疗前后小鼠血清总蛋白、白蛋白、球蛋白的含量差异以及观察小鼠肺组织的病理切片作为评判 COPD 小鼠造模成功的标准和对各治疗方案效果的评估。结果显示:进行 60 d 烟熏的小鼠均出现

了 COPD 的症状。

据报道,在并发呼吸衰竭的 COPD 患者中约 70% 存在营养不良^[12-13],出现营养不良的主要原因在于:①机体耗能量增加;②胃肠道消化吸收功能下降;③长期处于炎症发生阶段,机体持续发热、感染、应激反应等加剧了能量消耗,加重患者营养不良^[14]。毋庸置疑,对患者进行针对性的营养支持,实施个体化营养干预及时改善患者的营养状况具有重要的临床意义^[15-16]。本实验中采用的肠内营养粉剂安素,其主要成分为蛋白质、碳水化合物、脂肪、多种矿物质和维生素微量元素,可使患者的糖脂代谢、营养状况等不同程度获益^[17],对高龄伴有营养障碍的患者能明显提高蛋白水平、降低炎症反应等^[18]。

此外,中医学认为 COPD 患者长期咳嗽、咳痰、气喘,耗损肺气,而脾与肺有土金相生的母子关系,日久致脾气耗损,即所谓“肺病及脾,子盗母气”。根据中医“虚则补其母”“肺主气,脾生气”理论,采用益气健脾法治疗,既健脾,又益肺^[19]。本研究采用的健脾益气复方中药,其主要成分为党参、茯苓、白术、黄芪、桔梗、薏苡仁、陈皮、甘草。其中,党参补中益气,和胃生津;茯苓健脾淡渗利水;白术燥湿利水;茯苓和白术一燥一渗,燥湿与渗湿相结合,使水湿外除^[20]。黄芪补气;桔梗升清,宣肺利气,化痰,并有载药上行之功;薏苡仁健脾渗湿;陈皮理气健脾;甘草和中益气。诸药合用,共成健脾益气、渗湿化痰之功。实验结果表明,采用健脾益气复方中药联合安素治疗方法既可有效改善体内营养状况,又有助于改善脾胃功能促进营养吸收及缓解肺功能损伤等作用。

需要指出的是,本研究中利用烟熏法建立小鼠 COPD 模型后,采用健脾益气复方中药联合肠内营养剂安素的治疗方案中涉及的剂量配比属经验性选择,二者是否有更佳配比方案,仍有待进一步探讨。

[参考文献]

- [1] 蔡柏蔷. 放至全球而皆准的策略——我看《GOLD 颁布的 COPD 全球策略(2011 年修订版)》[J]. 中国实用内科杂志, 2012, 32(5): 351-355.
- [2] 范励侦. 慢性阻塞性肺疾病动物模型研究进展[J]. 福建医药杂志, 2011, 33(1): 139-141.
- [3] 李国翔, 赵京梅, 王永红. 营养状况与慢性阻塞性肺疾病急性加重的相关性研究[J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(1): 73-76.
- [4] 黄秀华. COPD 住院患者营养状况评价[J]. 齐鲁护理杂志, 2014, 20(9): 123-124.
- [5] Zhang J, Zhang GL, Wang DH, et al. Effects of enteral nu-

tritional support on therapeutic outcomes and heart functions in patients with severe COPD [J]. J Tongji University, 2012, 33(2): 99-103.

- [6] Hoshino T, Kato S, Oka N, et al. Pulmonary inflammation and emphysema: role of the cytokines IL-18 and IL-13 [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(1): 49-62.
- [7] 双家兵. 肺尘埃沉着病患者并发慢性阻塞性肺疾病的危险因素分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13(31): 85-88.
- [8] 杜晓秋, 周军, 张秋娣. 不同评价指标在慢性阻塞性肺疾病患者综合评估中的应用[J]. 中国全科医学, 2016, 19(5): 511-516.
- [9] 李九红. 慢性阻塞性肺疾病临床诊断及治疗效果探讨[J]. 心血管病防治知识: 下半月, 2014, 13(9): 134-135.
- [10] 黄妹宾, 王自秀. 低体重指数 COPD 患者营养干预进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2010, 31(5): 761.
- [11] 李宇航, 黄颖, 郭明章, 等. 清热解毒药物配伍桔梗对 COPD 大鼠模型病理形态的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2008, 31(12): 819-822, 865.
- [12] Aniwidyansih W, Varraso R, Cano N, et al. Impact of nutritional status on body functioning in chronic obstructive pulmonary disease and how to intervene [J]. Curr Opin Clin Nutr Metabolic Care, 2008, 11(4): 435-442.
- [13] Budweiser S, Meyer K, Jörres RA, et al. Nutritional depletion and its relationship to respiratory impairment in patients with chronic respiratory failure due to COPD or restrictive thoracic diseases [J]. Eur J Clin Nutri, 2008, 62(3): 436-443.
- [14] 陆梅, 李泽庚, 朱洁, 等. COPD 合并营养不良状况的相关研究进展[J]. 光明中医, 2016, 31(2): 296-298.
- [15] 陶和平, 涂小金, 李顺文. COPD 患者营养风险及营养支持治疗状况研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(5): 89-91.
- [16] 陈凌志, 明净净, 李晴, 等. COPD 患者营养状况及其评估方法研究进展[J]. 山东医药, 2015, 55(31): 96-99.
- [17] 李健. 肠内营养粉安素对老年患者糖、脂代谢及营养状况的影响[J]. 同济大学学报: 医学版, 2015, 36(5): 93-95.
- [18] 朱跃平, 邓辉胜, 何锡珍, 等. 肠内营养对高龄患者 C 反应蛋白、血清蛋白及血脂的影响[J]. 中国医药指南, 2014, 12(13): 4.
- [19] 王玉春, 宋东庆, 张珍方, 等. 益气健脾法对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者营养的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(23): 89-93.
- [20] 吴建军, 李欣, 秦丰. 基于关联规则的慢性阻塞性肺疾病稳定期组方规律探讨[J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1731-1734.

(收稿日期: 2017-01-21 本文编辑: 程 铭)