

尿毒症患者微炎状态及 FGF23 的表达 及其百令胶囊对其的影响

杨清柏 陈志忠 黄玉平 陈 红 张慧敏

(解放军第九五医院,莆田,351100)

摘要 目的:观察尿毒症患者微炎状态及 FGF23 的表达及百令胶囊对其的影响。方法:将本院 100 例尿毒症患者纳入研究,随机分为对照组和观察,同时将同期健康体检 50 例设为健康组,观察 3 组临床生化指标、IL-6、FGF23 水平的变化。结果:1)治疗前尿毒症患者平均动脉压、BUN、SCr、EsR、血磷水平较健康对照组患者明显升高($P < 0.05$),红细胞、血红蛋白及转铁蛋白明显低于健康对照组($P < 0.05$)。而上述指标在 2 组尿毒症患者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过一阶段治疗后 2 组患者临床生化指标均有不同程度的改善,其中使用百令胶囊的观察组患者改善的幅度较对照组明显,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2)2 组患者治疗前 IL-6、FGF23 均高于正常水平,治疗后上述 2 种指标水平均有所下降,而其中百令胶囊组下降的趋势更明显。3) FGF23 水平和 IL-6 浓度关系呈正相关性($r = 0.242, P < 0.01$),FGF23 与 ALB 及 HDL 水平均呈负相关关系($r_1 = -0.342, P_1 = 0.01$)及($r = -0.425, P < 0.01$)。结论:尿毒症患者外周血清 FGF 和 IL-6 表达水平明显上调;百令胶囊可能通过抑制 IL-6 表达改善尿毒症透析患者炎症反应状态;FGF23 有可能成为尿毒症透析患者炎症反应状态早期诊断及干预的新靶点。

关键词 尿毒症;微炎状态;FGF23;百令胶囊

Mild Inflammation Status, Expression of FGF23 in Patients with Uremia and Bailing capsule's impact on it

Yang Qingbo, Chen Zhizhong, Huang Yuping, Chen Hong, Zhang Huimin

(The 95th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Putian 351100, China)

Abstract Objective: To observe the mild inflammation status and the expression of FGF23 in patients with uremia and Bailing capsule's impact on it. **Methods:** Totally 100 cases of patients with uremia in our hospital were included into the study, randomly divided into the control group and the observation group. And 50 cases of healthy check-up in the same period were the healthy group. The clinical biochemical index, CRP, FGF23 levels changes of the three groups were observed. **Results:** 1) Before the treatment, mean arterial pressure, BUN, SCr and EsR levels of the uremic patients increased significantly comparing to the healthy and control groups ($P < 0.05$), erythrocyte, hemoglobin and transferrin significantly lower than healthy and controls groups ($P < 0.05$). And the above indexes were with no statistically significant difference between the two groups of patients with uremia ($P > 0.05$). After a period of treatment, the clinical biochemical indicators of patients in the two groups had different degrees of improvement. The observation group, which took Bailing capsules, had more obvious improvement than the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$); 2) The IL-6 and FGF23 level of both groups before treatment were higher than normal levels, and both of the 2 levels decreased after treatment, but the downward trend of Bailing capsule group was more obvious. 3) The relationship between the concentration of FGF23 and IL-6 levels had positive correlation ($r = 0.242, P < 0.01$). FGF23 and ALB and HDL levels had negative correlation ($r_1 = -0.342, P < 0.01$) and ($r = -0.425, P < 0.01$). **Conclusion:** The expression level of peripheral blood FGF and IL-6 in patients with uremia increased obviously; Bailing capsule may inhibit the expression of IL-6 to improve the status of inflammation in patients with uremia hemodialysis; FGF23 may become a new target for early diagnosis and intervention of inflammation in patients with uremia hemodialysis.

Key Words Uremia; Mild inflammation status; FGF23; Bailing capsule

中图分类号:R256.2 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.12.039

随着肾功能进行性衰竭,尿毒症机体逐渐发生一系列复杂的细胞水平的生物化学反应,同时其还属于全身性的慢性微炎性反应,而此慢性微炎性反

应状态是以细胞因子驱动为特征,大量文献研究证实电解质紊乱尤其是钙磷代谢失衡可严重影响尿毒症患者的生活质量,随着研究的深入,我们得知成

纤维细胞生长因子 23 (FGF23) 作为新型的调磷因子与血磷代谢关系密切, 一项多中心大样本调查研究结果显示 FGF23 水平上调可能是尿毒症患者死亡的独立危险因子^[1-2], 故我们认为如果某种干预手段可改变微炎状态及降低 FGF23 水平, 则可发挥治疗尿毒症的作用。长期的临床观察, 我们发现百令胶囊可明显改善尿毒症患者的肾功能, 因此我们设想: 百令胶囊治疗尿毒症是否以炎症反应因子及 FGF23 进行桥接? 为了证实这一观点, 我们对 100 例尿毒症患者进行治疗及观察, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1 月至 2015 年 1 月我院肾内科收治 100 例尿毒症患者, 所有入组患者诊断均符合 2002 年美国肾有关脏病学会 (ASN) 制定的肾脏病/透析临床实践指南 (KDOQI) CKDS 期标准。其中男 57 例, 女 43 例, 年龄 49 ~ 62 岁, 平均年龄 (53.4 ± 1.2) 岁。原发病: 慢性肾炎 29 例, 高血压性肾病 48 例, 糖尿病性肾病 23 例。所有患者肾小球滤过率均 $< 15 \text{ mL/min}$ 。100 例患者中非卧床腹膜透析 67 例, 维持性血液透析 33 例。100 例患者随机分为对照组及观察组各 50 例。2 组患者在年龄、原发病等一般情况方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究得到本院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

1.2 排除标准 1) 3 个月内使用过糖皮质激素或其他免疫抑制剂患者; 2) 合并严重心、脑、肝等重大脏器疾病或血液性疾病患者; 3) 自身免疫性肾损害患者; 4) 并发活动性结核、消化道出血、重度感染等。

1.3 治疗方法 2 组尿毒症患者均采用常规血液灌流 + 血液透析, 血液透析采用聚砜膜透析器, 透析器膜面积为 $1.4 \sim 1.6 \text{ m}^2$, 透析液为碳酸氢盐, 使用的血液灌流器购自珠海健帆生物科技股份有限公司, 血液灌流时血流量保持 $200 \sim 250 \text{ mL/min}$, 血液灌流时长 2 h, 灌流后再进行常规透析 2 h。观察组在上述治疗基础上口服百令胶囊 (杭州中美华东制药有限公司生产, 批号: C14000180754, 规格: 0.5 g/粒), 3 粒/次, 3 次/d。

1.4 血标本的采集及 PBMC 的分离及培养

1.4.1 主要试剂与仪器 RPMI 1640 和胎牛血清 (美国 Gibco 公司); 人淋巴细胞分离液 (美国 Sigma 公司); CRP ELISA 试剂盒 (美国 eBioscience 公司); 兔来源 FGF23 抗体 (美国 CST 公司)。

1.4.2 生化指标检测 所有入组患者均检测血压,

查血常规、胆固醇、TG、BUN、SCr、ESR、血清铁、铁转蛋白、CRP。嘱患者抽血前一天晚上 10 点始禁食, 次日清晨空腹抽取肘静脉血 10 mL , 置于血清管中, 30 min 内在 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 条件下以 $1\,000 \text{ g}$ 转速离心 10 min , 吸取上清液置于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用。所有指标采用酶联免疫吸附试验 (ELISA), 应用全自动生化分析仪 (日立 7180 型) 取待测血液, 根据购自上海谷研实业有限公司 ELISA 试剂盒说明进行操作。

1.4.3 PBMC 的分离与培养 将采集的外周血 3 mL 置于肝素管内, 用于 PBMC 的分离, 用人淋巴细胞分离液提取外周血单核细胞 (PBMC, $1 \times 10^6/\text{mL}$) $200 \text{ }\mu\text{L}$, 置于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中, 加入刺激剂佛波醇乙酯 (PMA) 及离子霉素、莫能霉素等工作液并混匀, 置于 $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 。培养箱中培养 $4 \sim 6 \text{ h}$ 。用磷酸盐缓冲液 (PBS) 冲洗, 离心收集细胞。

1.4.4 Western blotting 检测 FGF23 浓度 收集上述步骤提取的单核细胞, 然后加入细胞裂解液, 充分裂解后置于 $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ $12\,000 \text{ r/min}$ 离心机离心 10 min 。取上清液获取总蛋白, 再根据 DAB 方法对所提蛋白液进行浓度测定, 之后以 $100 \text{ }\mu\text{L}$ 蛋白液中加入 $25 \text{ }\mu\text{L}$ 的上样缓冲液于 $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 金属浴中变性, 接着可按照每泳道上样量为 $50 \text{ }\mu\text{g}$ 蛋白, 计算上样量, 电泳 (4% 浓缩胶, 12% 分离胶, 120 V , 50 mA , 1.5 h) 结束后将凝胶取出, 用 PVDF 膜转印, 遵循胶在负极, 膜在正极的原则, 50 V , 100 mA , 2 h , 5% 脱脂奶粉液的封闭 2 h , TBS 洗 3 次, 5 min/次 , 分别加入 5% 脱脂奶粉按 1:1 000 稀释的抗 FGF23 和 β -actin 抗体 (1:1 000), $4 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, TBS 洗 3 次, 5 min/次 , 加入碱性磷酸酶标记山羊抗兔 IgG (1:2 000) 室温 2 h , TBS 洗 3 次, 5 min/次 。将滤膜放入配好的显色液中显色 $15 \sim 30 \text{ min}$, 计算机扫描图像, 并由生物图像分析系统 (Bio-Rad 公司, Model Gel Doc 2000, 美国) 分析处理。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 分析软件进行统计学处理, 计量资料以 (均数 $\pm$ 标准差) 表示, 组间比较当方差齐时采用方差分析或 t 检验, 不齐采用秩和检验; 组内用配对 t 检验进行组间分析。计数资料采用非参数卡方等检验。相关性分析采用 Pearson 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床生化指标的比较 治疗前尿毒症患者平均动脉压、BUN、SCr、EsR、血磷水平较健康对照组患者明显升高 ($P < 0.05$), 红细胞、血红蛋白

及转铁蛋白明显低于健康对照组 ($P < 0.05$)。而上述指标在 2 组尿毒症患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经过一阶段治疗后 2 组患者临床生化指标均有不同程度的改善,其中使用百令胶囊的观察组患者改善的幅度较对照组明显,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、表 2。

2.2 百令胶囊可改善尿毒症患者的微炎状态 2 组尿毒症患者外周血 IL-6 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.05$),2 组尿毒症患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后发现百令胶囊可更明显降低尿毒症患者 IL-6 水平 ($P < 0.05$)。见图 1。

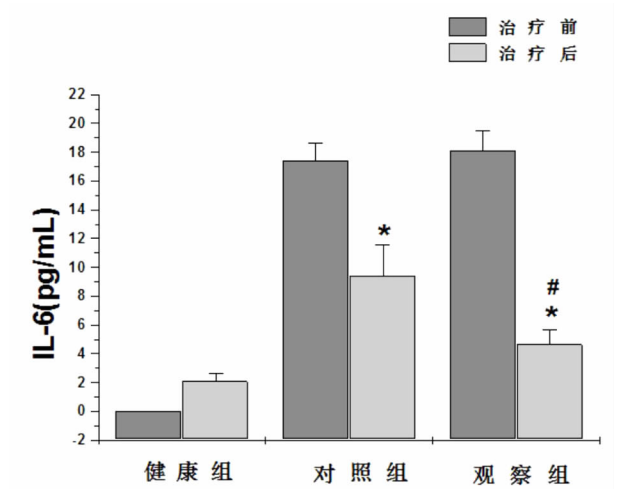


图 1 2 组治疗前后 IL-6 浓度的变化

2.3 百令胶囊可明显清除尿毒症患者 FGF23 水平 2 组尿毒症患者外周血 FGF23 水平明显高于健

康对照组 ($P < 0.05$),FGF232 组尿毒症患者之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后发现百令胶囊可更明显清除尿毒症患者 FGF23 水平 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 FGF23 及其他生化指标的相关分析 FGF23 水平和 IL-6 浓度关系呈正相关性 ($r = 0.242, P < 0.01$),FGF23 与 ALB 及 HDL 水平均呈负相关关系 ($r_1 = -0.342, P_1 = 0.01$) 及 ($r = -0.425, P < 0.01$)。见图 2~4。

表 1 3 组生化指标指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	健康组	对照组	观察组
平均动脉压(mmHg)	92.49 ± 7.37	122.5 ± 10.4 *	124.2 ± 9.9 *
白细胞(×10 ⁹ /L)	6.30 ± 1.92	6.67 ± 2.2	6.59 ± 2.3
红细胞(×10 ⁹ /L)	4.21 ± 0.72	3.12 ± 0.49 *	3.10 ± 0.51 *
血红蛋白(g/L)	128.7 ± 15.3	82.4 ± 12.5 *	83.5 ± 13.2 *
BUN(mmol/L)	5.1 ± 0.8	19.2 ± 4.1 *	20.1 ± 2.9 *
SCr(μmol/L)	80.1 ± 8.1	1042.4 ± 9.2 *	1110.2 ± 3.4 *
尿酸(μmol/L)	372.2 ± 50.3	393.1 ± 62.3	387.4 ± 59.2
白蛋白(g/L)	46.2 ± 4.1	35.2 ± 4.9	36.1 ± 4.2
HDL(mmol/L)	2.12 ± 0.73	1.15 ± 0.14	1.18 ± 0.21
LDL(mmol/L)	2.29 ± 0.66	2.24 ± 0.58	2.19 ± 0.75
TG(mmol/L)	1.24 ± 0.52	1.27 ± 0.31	1.31 ± 0.28
Chol(mmol/L)	4.12 ± 1.12	4.21 ± 1.04	4.17 ± 1.10
ESR(mm/h)	10.2 ± 3.24	15.2 ± 14.23 *	14.2 ± 13.99 *
转铁蛋白(g/L)	2.76 ± 0.72	1.87 ± 0.46 *	1.88 ± 0.39 *
血清铁蛋白(ng/mL)	121.4 ± 1.6	142.6 ± 2.1	139.8 ± 1.9
血磷(mmol/L)	1.42 ± 0.52	2.52 ± 0.65 *	2.53 ± 0.32 *

注:与健康对照组比较 * $P < 0.05$,组间比较差异无统计学意义 $P > 0.05$ 。

表 2 2 组尿毒症患者治疗前后生化指标变化 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
平均动脉压(mmHg)	122.5 ± 10.4	109.6 ± 9.2 *	124.2 ± 9.9	98.4 ± 8.4 * [△]
红细胞(×10 ⁹ /L)	3.12 ± 0.49 *	3.78 ± 0.56 *	3.10 ± 0.51 *	4.12 ± 0.37 * [△]
血红蛋白(g/L)	82.4 ± 12.5 *	102.4 ± 9.35 *	83.5 ± 13.2 *	121.5 ± 13.7 * [△]
BUN(mmol/L)	19.2 ± 4.1 *	13.5 ± 2.1 *	20.1 ± 2.9 *	8.36 ± 1.8 * [△]
SCr(μmol/L)	1042.4 ± 9.2 *	525.5 ± 6.2 *	1110.2 ± 3.4 *	326.5 ± 3.8 * [△]
ESR(mm/h)	15.2 ± 14.23 *	13.63 ± 7.3 *	14.2 ± 13.99 *	12.22 ± 3.5 * [△]
转铁蛋白(g/L)	1.87 ± 0.46 *	2.13 ± 0.68 *	1.88 ± 0.39 *	2.43 ± 0.78 * [△]
血磷(mmol/L)	2.52 ± 0.65	2.1 ± 0.34 *	2.53 ± 0.32	1.98 ± 0.52 * [△]

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$,与对照组比较[△] $P < 0.05$ 。

表 3 2 组尿毒症患者治疗前后 FGF23 灰度值变化 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

项目	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FGF23	124.1 ± 16.2	84.6 ± 5.2 *	1316 ± 15.2	21.5 ± 2.74 * [△]

注:与治疗前比较 * $P < 0.05$,与对照组比较[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

尿毒症严重威胁人类生命安全,感染、代谢综合

征、贫血等严重并发症是尿毒症死亡的重要因素。有数据显示约有 90% 终末期肾病患者同时合并系统性炎症反应,从而增加了慢性肾病患者感染的风险,造成不良预后。微炎程度目前已被视为评估终末期肾病的有力指标,临床上尿毒症患者规律透析帮助下可排除体内大量毒素,但是仍有大量的中小分子毒素累积于机体内,导致机体内环境紊乱,肾素-血管紧张素系统在毒素的刺激下被激活^[3-5],另

一方面,晚期糖基化终产物不断刺激单核细胞,使之释放了大量的炎性反应递质,从而进一步加剧机体炎性反应,因此“微炎状态学说”已然成为评估尿毒素患者的疾病的手段,在此基础及时干预将是改善患者预后的重要策略^[6-7]。本研究对 100 例尿毒症患者进行治疗观察,结果显示尿毒症患者大部分生化指标均较健康体检者明显改变,而此种改变在经过规律透析后可一定程度就纠正,其中使用百令胶囊的观察组患者改善的趋势较对照组明显,因此我们有理由相信百令胶囊对尿毒症有理想疗效。

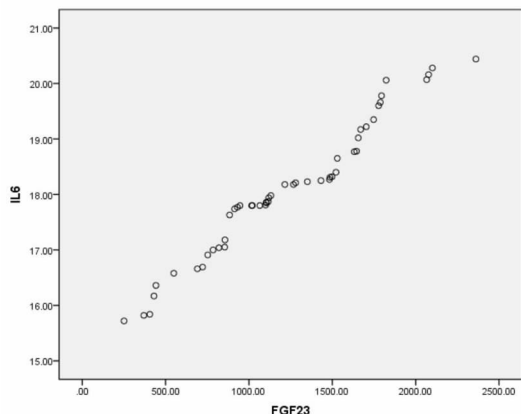


图2 IL-6 与 FGF23 相关性分析

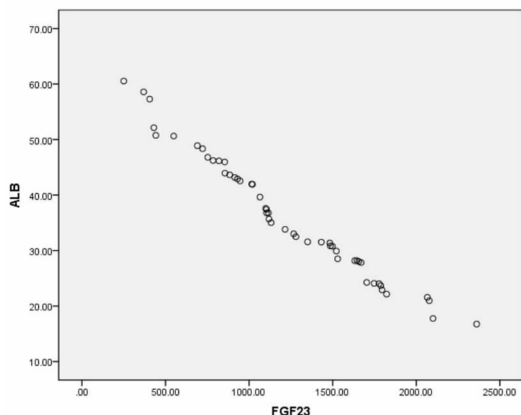


图3 ALB 与 FGF23 相关性分析

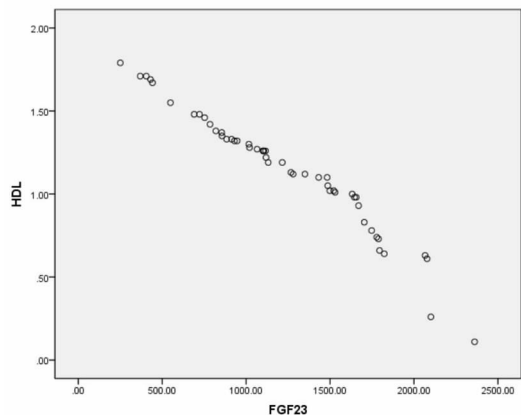


图4 HDL 与 FGF23 相关性分析

尿毒症属于中医“癃闭”“关格”等范畴,在尿毒症的临床表现中可见呕吐、水肿、少尿、面黄、头晕、气促、失眠、便秘等,与古代文献中“关格”极为相似。《证治汇补·癃闭附关格篇》一书中描述:“既关且格,必小便不通,旦夕之间,陡增呕恶,此因浊邪壅塞三焦,不得升降。所以关应下而便闭,格应上而生呕吐,阴阳闭绝,一旦即死,最为危候”。从大量临床文献研究中我们发现肺肾两虚是尿毒症最常见的证型,因此益肺补肾是治疗尿毒症的主要治疗原则。冬虫夏草是我国广泛运用的中药,其性味甘平,可保肺肾,补精髓,对于肺肾两虚及精血不足的病症有理想的治疗作用。而百令胶囊是由冬虫夏草菌种经低温发酵制成,因此百令胶囊具有明显补肺肾,益精气之功效^[8-13],在本研究中我们发现百令胶囊可明显改善尿毒症患者的病情,在进一步观察中我们发现尿毒症患者血清中 IL-6 浓度明显高于健康者,这也证实了尿毒症患者处于明显的炎性状态,而这种状态在患者接受百令胶囊中可在一定程度上被纠正,这说明百令胶囊可明显改变尿毒症患者的微炎状态。

本研究首次观察了尿毒症患者外周血单核细胞 FGF23 的浓度变化,并将其与 IL-6、ALB 及 HDL 水平进行相关性分析,结果显示 FGF23 与 IL-6 具有正相关关系,IL-6 是公认的炎性反应因子,因此我们相信 FGF23 可能也参与了尿毒症患者炎性反应的病理环节,而这一过程可能通过 IL-6 介导完成。研究中我们还发现尿毒症患者 FGF23 的表达水平与 ALB 及 HDL 呈负相关性,因此 FGF23 与不良临床生化指标亦有紧密的联系,其可能成为衡量尿毒症患者炎性状态及内环境紊乱的稳定性生物学标志物,百令胶囊可显著降低尿毒症患者的 FGF 浓度,从而达到治疗的目的。血磷代谢紊乱是慢性肾病患者死亡的独立危险因素,终末期肾病患者肾脏排磷功能严重受损,此外患者饮食中摄入部分磷,导致血磷的潴留。另一方面,血磷属于机体小分子毒素,尿毒症患者透析时血磷以分子扩散的形式越过透析膜向透析液一侧移动,不易排出体外,从而引起高磷血症,增加了死亡的风险。FGF23 是有氨基酸组成的信号肽,由骨细胞分泌,肾脏是其靶器官,有明显的抑制磷重吸收的作用,是重要的调磷因子。生理状态下,血磷浓度的上调可刺激 FGF23 分泌,而尿毒症患者肾功能持续性下降,尽管血磷潴留明显,但 FGF23 已失去调磷作用,故无法缓解此种状态。研究中我们发现尿毒症患者血磷浓度的确高于健康

组,而百令胶囊可在一定程度降低尿毒症患者的血磷水平,故我们认为通过抑制 FGF23 的分泌可调节尿毒症患者血磷状态,从而达到治疗的目的。

参考文献

- [1] Shavit L, Mikeladze I, Torero C, et al. Mild hyponatremia associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients [J]. Clin Nephrol, 2014, 82(5): 313-319.
- [2] 危正南, 张庆红, 吴东, 等. 高通量血液透析对尿毒症患者血浆毒素分子含量及机体微炎症状态的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(6): 558-561.
- [3] Holdsworth SR, Summers SA. MicroRNA-155 a new therapeutic target in crescentic GN [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(12): 1927-1929.
- [4] Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization [J]. N Engl J Med, 2004, 351(13): 1296-1305.
- [5] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [6] Shan Y, Zhang Q, Liu Z, et al. Prevalence and risk factors associated

with chronic kidney disease in adults over 40 years: a population study from Central China [J]. Nephrology (Carlton), 2010, 15(3): 354-361.

- [7] Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? [J]. Semin Dial, 2010, 23(5): 498-509.
- [8] 陆晓东. 百令胶囊治疗慢性肾衰的动物实验研究[J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(6): 507-508.
- [9] 郭彦丰, 高伟, 韩新英. 中西医结合治疗慢性肾衰 34 例临床观察[J]. 国医论坛, 2004, 19(4): 41.
- [10] 程威英, 是俊凤, 蒋更加. 百令胶囊对慢性肾功能衰竭患者蛋白质代谢的影响[J]. 上海中医药杂志, 2009, 10(7): 39.
- [11] 何小玲, 逮宁, 刘彤, 等. 雷帕霉素和中药百令胶囊是大鼠小肠移植后细胞凋亡和 FasL mRNA 表达作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2001, 7(2): 102-105.
- [12] 刘春丽. 尿毒症的中医辨证论治[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(13): 112-114.
- [13] 李阳, 陈晨. 从脾肾论治慢性肾功能不全 60 例[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(10): 875.

(2016-09-26 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 2672 页)

- [6] 郑筱蓓. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 刘俊玲, 李辉, 刘丽, 等. 冬病夏治消喘膏穴位贴敷临床研究[J]. 吉林中医药, 2011, 31(11): 1073-1074.
- [8] 谢建群. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [9] Li GQ, Wang L, Lin YX. Randomized controlled trial of xiaochuangao acupoint paste to treat chronic obstructive pulmonary disease in the stable phase: treating winter diseases in summer [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional And Western Medicine, 2011, 31(9): 1187-1190.
- [10] 李国勤, 王蕾, 林英翔, 等. 冬病夏治消喘膏穴位贴敷疗法治疗稳定期慢性阻塞性肺病的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1187-1190.
- [11] 陈超. 冬病夏治内外同治法对慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床疗效观察[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [12] 赵丽萍, 苏日克, 黄燕, 等. 麝香消喘膏穴位贴敷对慢性阻塞性肺病患者肺功能的影响[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(7): 80-81.
- [13] 黄玉芳. 瑞舒伐他汀辅助治疗 AECOPD 前后纤维支气管镜术后痰液中瘦素、IL-8、CRP 和 TNF- α 水平的变化[J]. 中国保健营

养: 中旬刊, 2013, 23(1): 14-15.

- [14] French comment on article: Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for differential diagnosis of pancreatic cysts [J]. Endoscopy, 2016, 48(1): 102.
- [15] 田怡, 王蕾, 刘瑞华, 等. 冬病夏治消喘膏穴位贴敷对稳定期慢性阻塞性肺病患者炎症因子的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(10): 843-845.
- [16] 田怡. 消喘膏贴敷疗法对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者气道炎症的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2011.
- [17] Wu F, Yao MH, Zhu Y. Clinical study on prevention of recurrence of asthma in children by Xiaochuangao acupoint paste: treating winter diseases in summer [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2012, 37(17): 2646-2648.
- [18] 王蕾, 李国勤, 边永君, 等. 消喘膏穴位贴敷疗法治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病 64 例临床研究[J]. 中医杂志, 2011, 22(21): 1831-1835.
- [19] 李国勤, 王蕾, 林英翔, 等. 冬病夏治消喘膏穴位贴敷疗法治疗稳定期慢性阻塞性肺病的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(9): 1187-1190.

(2016-09-28 收稿 责任编辑: 王明)