

# 慢阻肺相关性营养不良发病机制、营养评估及营养干预的研究进展

李吉莲<sup>1</sup>, 华毛<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

## 摘要

营养不良被认为与COPD患者的不良预后有关。去脂体重(FFM)减少和较低的BMI已经被认为是增加COPD患者死亡率的独立危险因素。国内外许多研究均强调营养风险筛查及营养干预对COPD患者的必要性及有效性, 最新的COPD指南提及可根据患者的静息能量消耗(REE)进行核算, 根据患者的营养状况、病情严重程度、能量消耗情况, 规划患者的营养摄入, 制定相应的食谱。但就我国住院患者营养风险的常规筛查在临床未普及且具体的干预措施待制定。本文在上述现状基础上简述了COPD患者发生营养不良的机制、营养不良对COPD患者的影响, 介绍了COPD患者营养状况的评估方法及目前提倡的COPD患者的营养干预方式。旨在为引起临床工作者对于COPD患者营养问题的重视及为进一步开展COPD伴发营养不良人群的营养筛查及干预提供参考。

## 关键词

慢性阻塞性肺疾病, 营养不良发病机制, 营养评估, 营养支持

# Research Progress in Pathogenesis, Nutritional Evaluation and Nutritional Intervention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated Malnutrition

Jilian Li<sup>1</sup>, Mao Hua<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

\*通讯作者。

## Abstract

Malnutrition is thought to be associated with poor prognosis in patients with COPD. Reduced fat-free body weight (FFM) and lower BMI have been identified as independent risk factors for increased mortality in patients with COPD. Many studies at home and abroad stressed nutritional risk screening and the necessity and effectiveness of the nutritional intervention for patients with COPD. The latest COPD guidelines suggest calculations based on a patients' resting energy expenditure (REE). According to the nutritional status, severity of the disease, energy consumption of patients, plan the nutritional intake of patients, and develop the corresponding diet. However, routine screening of nutritional risk for inpatients in China is not widely used in clinic and specific intervention measures need to be formulated. Based on the above, this paper briefly described the mechanism of malnutrition in COPD patients and its impact on COPD patients, and further introduced the evaluation methods of the nutritional status of COPD patients and the nutritional intervention methods currently advocated for COPD patients. This study aims to provide reference for clinical workers to pay attention to the nutritional problems of COPD patients and to further carry out the nutritional screening and intervention of COPD patients with malnutrition.

## Keywords

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Pathogenesis, Nutritional Assessment, Nutritional Support

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种慢性的呼吸系统疾病,它会引引起持续及渐进性加重的呼吸系统症状,包括咳嗽、咳痰、呼吸困难,若病情得不到良好控制,患者可因呼吸急促难以进行日常活动,严重影响患者的生活质量。COPD 急性发作期间,患者会出现症状急剧恶化,病情加重,甚至危及生命。当前 COPD 为全球第三大死亡原因,已被列入世卫组织《预防和控制非传染性疾病全球行动计划》[1]。世界卫生组织正在采取行动,以多元化的形式扩大对 COPD 的诊断和治疗,目前已制定了慢性呼吸系统疾病(哮喘和慢性阻塞性肺病)评估、诊断和管理规程以及健康生活方式咨询课程(包括戒烟和自我护理等)。同时 COPD 的肺部康复已被列入“康复 2030”战略方针[2]。对于我国,2018 年 COPD 现况调查显示,我国 COPD 患者接近 1 亿[3]。已成为严重危害国民健康的普遍性疾病,给个人、家庭以及社会带来严重的经济负担。我国的 COPD 患者普遍缺乏院外长期的疾病管理意识,致急性加重风险次数及住院频率增加,这成为疾病负担加重及医疗资源浪费的重要原因。对 COPD 患者而言,缺乏常规营养状况的筛查及干预,也是导致疾病渐进性发展,造成医疗负担重的原因之一。营养不良作为 COPD 患者的重要危险因素,发生率为 20%~60%,终末期 COPD 的患者尤为突出[4]。营养不良与 COPD 患者的不良预后有关,是 COPD 患者死亡的独立危险因素[5],故有望通过提升 COPD 患者及临

床工作人员对于营养状况的关注以及通过干预患者营养状况, 减少稳定期患者急性加重次数及减少急性发作患者住院天数, 提高患者生存质量及改善预后。

## 2. 营养不良的定义及诊断

营养不良可被定义为“因为缺乏摄入或吸收营养物质而导致身体成分和身体细胞质量改变, 从而导致身心功能下降甚至疾病的一种状态”[6]。欧洲肠外肠内营养学会(European Society of Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN)又进一步将营养不良分为疾病相关性营养不良(Disease-related malnutrition, DRM)和饥饿相关性营养不良[7]。DRM 又分为有或没有炎症反应的慢性疾病相关性营养不良及有强烈炎症反应的急性疾病或伤害相关的营养不良。慢性 DRM 伴炎症即为恶病质, 其特征为肌肉蛋白丧失及肌肉功能下降[8]。ESPEN 在 2015 年发布的营养不良诊断标准共识声明中明确规定了营养不良的 2 个诊断标准: ① 体重指数(BMI)  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ; ② 非故意减肥造成的体重减低加低 BMI 或非故意减肥造成的体重减低加低脂肪脱脂体重指数(FFMI) (年龄  $\geq 70$  岁, 低 BMI 为 BMI  $< 20 \text{ kg/m}^2$ , 年龄  $> 70$  岁, 低 BMI 为 BMI  $< 22 \text{ kg/m}^2$ ; 低 FFMI 为女性 FFMI  $< 15 \text{ kg/m}^2$ , 男性 FFMI  $< 17 \text{ kg/m}^2$ ) [9]。

## 3. 慢性阻塞性肺疾病患者发生营养不良的可能机制

### 3.1. 能量失衡

能量摄入不足或消耗增加都可导致能量失衡, 从而使 BMI 或 FFMI 减低。COPD 患者多为老年人, 因衰老, 牙齿脱落、各种消化腺体萎缩、胃肠蠕动减弱等原因, 患者进食及消化吸收功能减低; 因呼吸困难及虚弱等原因, 患者咀嚼吞咽时需要的体力增加, 从而进食较健康时更少的食物; 有些处于严重焦虑、抑郁状态的 COPD 患者从主观上拒绝进食等。上述原因均可使 COPD 患者摄入及摄取营养缺乏, 从而发生减重。然而, 研究表明摄入量减少不是 COPD 患者体重减低的主要原因[10]。去脂体重(Fat free mass, FFM)是静息能量消耗的主要决定因素; 并且研究显示当 COPD 受试组与健康对照组 FFM 一致时, COPD 组较健康组有更高的静息能量消耗, 即使是低 BMI 的 COPD 患者, 因营养不良的低代谢适应, 他们的 REE 应该更低[11]。但研究结果显示他们的 REE 比健康组高出 18% [12]。表明静息能量消耗增高是 COPD 患者发生体重减轻的重要原因, 尤其 FFM 减低。可见, 静息能量消耗于 COPD 患者营养不良中起了重要作用。

### 3.2. 低氧血症

随着 COPD 的病情进展, 患者可出现不同程度的通气和换气功能障碍, 导致低氧及高碳酸血症的发生。慢性缺氧时, 胃肠运动功能及消化腺的分泌功能均受损, 消化吸收功能减低; 同时, 低氧可通过下调下丘脑食欲调节中枢的 mRNA 表达, 从而直接抑制食欲中枢, 引起食欲下降[13]。低氧还可通过干预某些细胞因子的表达, 从而参与 COPD 营养不良的发生: 瘦素作为一种脂肪细胞衍生的激素, 其 DNA 的表达主要是在缺氧条件下由缺氧诱导因子-1 所介导, 研究显示在 COPD 稳定期患者中, 瘦素的水平明显高于健康对照组[14]。瘦素可通过负向调节神经肽 Y 等与进食有关的神经肽, 或正向调节其他与厌食症相关的物质(如黑素细胞刺激素或促肾上腺皮质激素释放激素), 进而导致 COPD 患者发生厌食[15]。低氧导致的消化系统功能障碍及厌食症的发生, 均可导致患者营养摄入及吸收减少, 进而导致营养不良的发生。

### 3.3. 骨骼肌萎缩

COPD 患者可因呼吸困难运动耐力下降、卧床时间延长, 引起肌肉废用性萎缩; 同时机体炎症反应、

缺氧、焦虑抑郁等原因引起机体内分泌紊乱使机体处于高分解状态, 及糖皮质激素及  $\beta$  受体兴奋剂等的应用使肌肉蛋白的合成与降解的平衡遭破坏。上述原因均可引起 COPD 患者发生骨骼肌的萎缩, 骨骼肌的萎缩可使 FFM 显著减少[16]。骨骼肌萎缩于 COPD 患者中亦被证实——已知肌肉质量由肌肉蛋白合成与降解的平衡决定, 泛素-蛋白酶体系统(UPS)是参与细胞蛋白质降解的重要途径, MAFbx/Atrogin-1、MuRF-1 是骨骼肌细胞内特有的泛素连接酶, 在骨骼肌萎缩时, MAFbx/Atrogin-1、MuRF-1 的表达都会明显上调[17]。Doucet 等人[18]研究表明, 与正常人相比, Atrogin-1 mRNA 和 MuRF-1 mRNA 在重度 COPD 患者股外侧肌的表达显著增加。另有研究表明, 在肺气肿和低 BMI 的 COPD 患者中, 3-甲基组氨酸(肌原纤维蛋白分解的产物)水平明显增加, 且与健康对照组和体重正常的重度 COPD 患者相比, 低 BMI 的重度 COPD 患者股外侧肌 DNA 断裂水平更高, 且这些水平与患者的运动能力呈负相关[19]。上述情况说明, 与健康对照组相比, COPD 患者存在肌肉蛋白过度降解, 进而出现骨骼肌萎缩、FFM 减低, 进而导致营养不良的发生。

### 3.4. 疾病本身及炎症反应的作用

慢性疾病相关性营养不良(DRM)伴炎症又称为恶病质。其特征是由疾病引发的炎症反应致营养不良的发生。在营养不良的非诊断性定义中强调了炎症在营养不良发生发展中的作用, 即“营养不良是一种亚急性或慢性状态, 在这种状态下, 能量负平衡和不同程度的炎症活动共同导致身体成分改变、功能减退和导致不良后果”[20]。炎症可导致厌食症、体重减轻和肌肉分解代谢增强。而 COPD 的特征性改变是气道、肺实质、肺血管的慢性炎症, 多种炎症细胞因子(如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8、IL-17、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  等)增加。IL-6 是一种多效性的细胞因子, 它可在感染、损伤等因素的刺激下促进 C 反应蛋白、淀粉样蛋白  $\alpha$ 、纤维蛋白原等的表达, 加重炎症反应, 增加机体能量消耗; 还可通过降低机体生长激素和胰岛素样生长因子-1 的水平, 减少蛋白质的合成, 致蛋白质-能量型营养不良发生[21]。TNF- $\alpha$  及 IL-17 可通过激活 NF- $\kappa$ B 途径, 促进 COPD 患者骨骼肌蛋白降解、促进骨骼肌细胞凋亡、致骨骼肌细胞成熟障碍[22]。上述原因最终都会使 COPD 患者 FFM 减低, 致营养不良发生。

### 4. 营养不良对 COPD 患者的影响

较多的证据表明, 在 COPD 患者中, 低 BMI 和/或低 FFMI 可严重影响患者的长期生存状态, 与患者较差的预后有关[23]。多个大型多中心研究表明, 在中、重度 COPD 患者中, 低 BMI 及低 FFMI 均是 COPD 患者高死亡率的独立危险因素及预测因子[24]。骨骼肌萎缩为 COPD 患者营养不良的重要机制。呼吸肌作为骨骼肌, 它的萎缩使依赖于呼吸肌正常舒缩活动的胸廓节律性运动受损, 进而直接影响呼吸运动的原始动力, 肺功能会进行性受损。继发于肌肉力量下降, 呼吸困难、运动耐力减低等情况使患者日常生活受限, 这可增加疲劳和冷漠感以及焦虑抑郁的发生风险, 这反过来会加剧厌食和延长康复时间, 同时导致卧床风险的增加, 进而引起下肢静脉血栓形成、肺栓塞、肺动脉高压、肺心病等一系列并发症。另外, 在营养不良的情况下, 呼吸肌变得更早虚弱和疲劳, 这会削弱产生足够的咳嗽力度以及有效排出痰和清除肺部可能受到感染的分泌物的能力, 导致炎性渗出物长期沉积于肺部, 肺组织感染迁延不愈, 易致重症肺炎的发生, 严重者危及生命可能。呼吸肌力量下降和早期疲劳相导致呼吸衰竭或推迟机械通气的脱机时间。研究显示在需要机械通气的 COPD 患者中, 体重指数(BMI) < 21 kg/m<sup>2</sup> 的患者需要更长的通气时间, 更长的住院时间, 显著上升的再插管率, 以及较差的存活率[25]。

### 5. COPD 患者营养状况的评价方法

过去由于缺乏营养不良的规范的诊断标准, 常常通过临床、人体测量学、生化和免疫学等一种或多

种方法来反映营养状况。随着 ESPEN 在 2015 年明确提出了营养不良的诊断标准, 营养不良可以依靠体重减低及低 BMI、低 FFMI 来诊断。但在一些研究中, 随着 DRM 概念的确立, 认为与 BMI 相关的人体测量指标, 例如臂围、小腿围等对疾病严重程度的估计在一定程度相对武断。基于以上, 能说明总体概念的营养风险筛查系统被开发。ESPEN 推荐在医院、老年人护理和社区环境中分别使用营养风险筛查 2002 (NRS-2002)、微型营养评定法(MNA-SF)、营养不良通用筛查工具(MUST)进行营养状况的评估。这些筛查工具包含了体重减轻、体重指数(BMI)减低、进食情况(例如, 食欲下降或食物摄入量减少)以及当前疾病严重程度的分级等近乎相同的变量。上述工具可根据评分的高低来判断患者存在营养风险还是处于营养不良阶段。MNA 包括经常影响老年人营养状况的身体和精神方面, 以及饮食问卷等方面, 它可用于家庭护理、疗养院和医院检测老年人是否存在营养不良和发展为营养不良的风险, 但它的临床结果未得到验证。同时, 美国肠外肠内营养学会(ASPEN)建议, 可以使用主观整体营养评估(SGA)进行营养筛查。然而, 由于观察结果和患者分类之间缺乏直接联系, 使得 SGA 工具变得更加复杂, 而且不能满足快速筛查的需要[26]。NRS-2002 系统包含了必须的营养方面的指标, 还包括了需要增加营养需求的疾病的严重程度分级, 同时因为给出了疾病严重程度的原型, 故它可覆盖医院中所有可能的患者类别[27]。且在一项运用 NRS2002 系统对 8944 名患者进行营养支持后评估结局的研究中发现, 在营养风险的患者接受营养支持后在病死率、死亡率、并发症发生率、住院时间、病程、经济花费等方面良性结局明显高于无营养风险患者。故建议首选 NRS2002 系统作为住院 COPD 患者的营养筛查。

## 6. COPD 患者的营养支持

通过有效的营养干预可减缓原发病的发展, 改善患者的预后。2012 年发表的一项荟萃分析显示, 营养支持可以改善患者的营养摄入量、体重、肌肉质量(MAMC)、脂肪质量(皮褶厚度), 并改善周围肌肉力量(握力) [28]。同年更新的“Cochrane Review”中, 对于 17 项随机对照试验数据的分析结果显示, 通过营养干预, 可助于患者增加体重, 提高 FFM 指数, 改善营养不良的 COPD 患者的运动耐量(6MWD) [23]。一项涉及 COPD 患者的随机对照试验显示, 与对照组相比, 补充  $\omega$ -3 多不饱和脂肪酸 8 周后, 患者运动耐量提高, 血清炎症标志物降低[29]。同时另一项针对 11,180 名参与者的 NHANES 的数据显示饱和脂肪酸(SFA)摄入量与 FEV1/FVC 之间存在统计学上显著的正相关[30]。尽管饱和脂肪酸摄入过多与动脉粥样硬化及心脑血管意外有关, 但事实是对于营养不良的 COPD 患者, 无论是饱和脂肪酸还是不饱和脂肪酸, 摄入一定量的脂肪(脂肪供应在 55%左右)是有益的。另外, COPD 营养不良患者一项突出改变是骨骼肌萎缩, 故富含优质蛋白的饮食能增加肌肉含量、改善骨骼肌功能, 进而延缓肺功能恶化。而碳水化合物主要为糖类化合物, 消耗相同的  $O_2$  时产生的  $CO_2$  较脂肪及蛋白质多, 故  $CO_2$  潴留患者建议避免摄入过多碳水化合物。综上, 营养管理指南建议高蛋白[1.5 g/(kg·d)]、高脂肪、低碳水化合物饮食是 COPD 患者营养干预的最佳形式[31]。且在 2017 年的一项针对 COPD 恶病质前期和恶病质患者的随机双盲对照实验中结果显示高剂量  $\omega$ -3 脂肪酸、维生素 D 和优质蛋白的医用营养补充剂具有良好的耐受性, 安全性好, 疗效肯定, 可用于 COPD 患者恶病质前期和恶病质患者的营养代谢支持[32]。除了蛋白质、碳水化合物、脂肪等营养物质外, 另有多项研究表明, COPD 患者水果和蔬菜(FV)摄入量与 FEV1 之间存在相关性[33]。此外, 有结果显示在维 C 和/或维 E 摄入量较高的个体中, FEV1 保持良好[34] [35]。且一项纳入 14,091 研究对象的横断面研究表明, 血液维生素 D 水平与 FEV1、以及血液维 D 水平与 FVC 之间存在直接相关性[36]; 针对其他营养素的相关研究中, 在摄入大量  $\beta$ -胡萝卜素的受试者中, FEV1 下降的速度延迟[37]。另有报道, 在 COPD 和支气管哮喘患者中, 番茄红素的摄入量与 FEV1 呈正相关[38]。综上所述, 高脂肪、高蛋白、低碳水化合物及富含膳食纤维及多种维生素的营养物质对于 COPD 患者改善营养状况是有益的。

## 7. 小结与展望

营养不良为 COPD 患者常见的危险因素, COPD 本身对患者营养状况造成一定影响, 营养状况亦会影响 COPD 的疾病进展及患者的预后。高脂肪、高蛋白、低碳水化合物及富含各种维生素的营养补充对于 COPD 患者尤为重要。在临床诊治工作中, 重视患者的营养状况筛查及营养干预, 对改善患者的生活质量、改善预后, 减轻个人及社会经济负担具有重要的意义。目前主要存在的问题是各级医院对于 COPD 患者营养风险的筛查未完全普及, 且对于各种原因引起的纳差或进食困难的 COPD 患者, 仅靠进食获取的营养物质有限, 且自行进行营养搭配时存在热量控制不当、维生素及其他微量元素补充不足等情况。对于不能通过进食补充营养物质的患者及胃肠道功能障碍的患者, 静脉营养液使用时间长、价格高等均为忽视 COPD 患者营养干预的重要原因。

## 参考文献

- [1] WHO (2013) Draft Action Plan for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases 2013-2020.
- [2] 李安巧, 邱卓英, 吴弦光, 李欣. 康复 2030: 国际康复发展状况与行动呼吁[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(4): 379.
- [3] Mete, B., Pehlivan, E., Gülbaş, G. and Günen, H. (2018) Prevalence of Malnutrition in COPD and Its Relationship with the Parameters Related to Disease Severity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, **13**, 3307-3312. <https://doi.org/10.2147/COPD.S179609>
- [4] Itoh, M., Tsuji, T., Nemoto, K., Nakamura, H. and Aoshiba, K. (2013) Undernutrition in Patients with COPD and Its Treatment. *Nutrients*, **5**, 1316-1335. <https://doi.org/10.3390/nu5041316>
- [5] Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., *et al.* (2019) Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: The GOLD Science Committee Report 2019. *European Respiratory Journal*, **53**, Article ID: 1900164. <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
- [6] Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., *et al.* (2017) ESPEN Guidelines on Definitions and Terminology of Clinical Nutrition. *Clinical Nutrition*, **36**, 49-64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>
- [7] Jensen, G.L., Mirtallo, J., Compher, C., *et al.* (2010) Adult Starvation and Disease-Related Malnutrition: A Proposal for Etiology-Based Diagnosis in the Clinical Practice Setting from the International Consensus Guideline Committee. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **34**, 156-159. <https://doi.org/10.1177/0148607110361910>
- [8] White, J.V., Guenter, P., Jensen, G., Malone, A. and Schofield, M. (2012) Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: Characteristics Recommended for the Identification and Documentation of Adult Malnutrition (Undernutrition). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **36**, 275-283. <https://doi.org/10.1177/0148607112440285>
- [9] Cederholm, T., Bosaeus, I., Barazzoni, R., *et al.* (2015) Diagnostic Criteria For malnutrition—An ESPEN Consensus Statement. *Clinical Nutrition*, **34**, 335-340. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.001>
- [10] Congleton, J. (1999) The Pulmonary Cachexia Syndrome: Aspects of Energy Balance. *Proceedings of the Nutrition Society*, **58**, 321-328. <https://doi.org/10.1017/S0029665199000439>
- [11] Kurpad, A.V., Muthayya, S. and Vaz, M. (2005) Consequences of Inadequate Food Energy and Negative Energy Balance in Humans. *Public Health Nutrition*, **8**, 1053-1076. <https://doi.org/10.1079/PHN2005796>
- [12] Kao, C.C., Hsu, J.W., Bandi, V., Hanania, N.A., Kheradmand, F. and Jahoor, F. (2011) Resting Energy Expenditure and Protein Turnover Are Increased in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Metabolism*, **60**, 1449-1455. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.02.013>
- [13] 王旭萍. 高原急性缺氧对大鼠食欲及其下丘脑 GLP-1mRNA 表达的影响[J]. 高原医学杂志, 2007, 17(4): 53.
- [14] Takabatake, N., Nakamura, H., Minamihaba, O., *et al.* (2001) A Novel Pathophysiologic Phenomenon in Cachexic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The Relationship between the Circadian Rhythm of Circulating Leptin and the Very Low-Frequency Component of Heart Rate Variability. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **163**, 1314-1319. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.6.2004175>
- [15] Schwartz, M.W., Woods, S., Porte, D., Seeley, R.J. and Baskin, D.G. (2000) Central Nervous System Control of Food Intake. *Nature*, **404**, 661-671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
- [16] Gosker, H.R., Zeegers, M.P., Wouters, E.F. and Schols, A.M. (2007) Muscle Fibre Type Shifting in the Vastus Lateralis of Patients with COPD Is Associated with Disease Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thorax*, **62**,

- 944-949. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.078980>
- [17] Schols, A.M., Broekhuizen, R., Weling-Scheepers, C.A. and Wouters, E.F. (2005) Body Composition and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **82**, 53-59. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.1.53>
- [18] Doucet, M., Russell, A.P., Léger, B., *et al.* (2007) Muscle Atrophy and Hypertrophy Signaling in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 261-269. <https://doi.org/10.1164/rccm.200605-704OC>
- [19] Ubhi, B.K., Riley, J.H., Shaw, P.A., *et al.* (2012) Metabolic Profiling Detects Biomarkers of Protein Degradation in COPD Patients. *European Respiratory Journal*, **40**, 345-355. <https://doi.org/10.1183/09031936.00112411>
- [20] Meier, R.F. and Forbes, A. (2015) Basics in Clinical Medical Nutrition. *Nestlé Nutrition Institute Workshop Series*, **82**, 1-16. <https://doi.org/10.1159/000381997>
- [21] Soysal, P., Stubbs, B., Lucato, P., *et al.* (2016) Inflammation and Frailty in the Elderly: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing Research Reviews*, **31**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.006>
- [22] Remels, A.H., Gosker, H.R., Langen, R.C., *et al.* (2014) Classical NF- $\kappa$ B Activation Impairs Skeletal Muscle Oxidative Phenotype by Reducing IKK- $\alpha$  Expression. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1842**, 175-185. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.11.001>
- [23] Ferreira, I.M., Brooks, D., White, J. and Goldstein, R. (2012) Nutritional Supplementation for Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12**, CD000998. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000998.pub3>
- [24] Budweiser, S., Meyer, K., Jörres, R.A., Heinemann, F., Wild, P.J. and Pfeifer, M. (2008) Nutritional Depletion and Its Relationship to Respiratory Impairment in Patients with Chronic Respiratory Failure Due to COPD or Restrictive Thoracic Diseases. *European Journal of Clinical Nutrition*, **62**, 436-443. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602708>
- [25] Sun, L.-D., Guo, C.-S. and Zhao, Z.-Y. (2013) Explore the Influence of BMI in the Optimal Time of Weaning from Sequential Mechanical Ventilation for Severity Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *BMC Emergency Medicine*, **13**, S1. <https://doi.org/10.1186/1471-227X-13-S1-S1>
- [26] Kondrup, J., Allison, S.P., Elia, M., Vellas, B. and Plauth, M. (2003) ESPEN Guidelines For Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition*, **22**, 415-421. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(03\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(03)00098-0)
- [27] Kondrup, J., Rasmussen, H.H., Hamberg, O. and Stanga, Z. (2003) Nutritional Risk Screening (NRS 2002): A New Method Based on an Analysis of Controlled Clinical Trials. *Clinical Nutrition*, **22**, 321-336. [https://doi.org/10.1016/S0261-5614\(02\)00214-5](https://doi.org/10.1016/S0261-5614(02)00214-5)
- [28] Collins, P.F., Stratton, R.J. and Elia, M. (2012) Nutritional Support in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **95**, 1385-1395. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.023499>
- [29] Broekhuizen, R., Wouters, E.F., Creutzberg, E.C., Weling-Scheepers, C.A. and Schols, A.M. (2005) Polyunsaturated Fatty Acids Improve Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*, **60**, 376-382. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.030858>
- [30] Cornell, K., Alam, M., Lyden, E., *et al.* (2019) Saturated Fat Intake Is Associated with Lung Function in Individuals with Airflow Obstruction: Results from NHANES 2007-2012. *Nutrients*, **11**, 317. <https://doi.org/10.3390/nu11020317>
- [31] 中国老年患者肠外肠内营养应用指南(2020) [J]. 中华老年医学杂志, 2020(2): 119-132.
- [32] Calder, P.C., Laviano, A., Lonqvist, F., Muscaritoli, M., Öhlander, M. and Schols, A. (2018) Targeted Medical Nutrition for Cachexia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, **9**, 28-40. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12228>
- [33] Tabak, C., Smit, H.A., Heederik, D., Ocké, M.C. and Kromhout, D. (2001) Diet and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Independent Beneficial Effects of Fruits, Whole Grains, and Alcohol (the MORGEN Study). *Clinical & Experimental Allergy*, **31**, 747-755. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01064.x>
- [34] Britton, J.R., Pavord, I.D., Richards, K.A., *et al.* (1995) Dietary Antioxidant Vitamin Intake and Lung Function in the General Population. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **151**, 1383-1387. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735589>
- [35] Hu, G., Zhang, X., Chen, J., Peto, R., Campbell, T.C. and Cassano, P.A. (1998) Dietary Vitamin C Intake and Lung Function in Rural China. *The American Journal of Epidemiology*, **148**, 594-599. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009685>
- [36] Vashghani, M., Jannati, N., Baghaei, P., Rezaei, M., Aliyari, R. and Marjani, M. (2021) The Relationship between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Severity of COVID-19 Disease and Its Mortality. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 17594. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97017-9>

- [37] Guenegou, A., *et al.* (2008) Interaction between a Heme Oxygenase-1 Gene Promoter Polymorphism and Serum Beta-Carotene Levels on 8-Year Lung Function Decline in a General Population: The European Community Respiratory Health Survey (France). *American Journal of Epidemiology*, **167**, 139-144. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm282>
- [38] Ochs-Balcom, H.M., Grant, B., Muti, P., *et al.* (2006) Antioxidants, Oxidative Stress, and Pulmonary Function in Individuals Diagnosed with Asthma or COPD. *European Journal of Clinical Nutrition*, **60**, 991-999. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602410>