

四肢骨骼肌质量指数与踝肱指数的关联以及C反应蛋白的中介作用:基于NHANES的横断面研究

刘沫言, 王海珍, 郑虹, 苏莉, 徐鹏, 张兆岩*

解放军联勤保障部队第960医院干部一科, 山东济南 250033

[中图分类号] R592 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0259.2026.0629

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 刘沫言,王海珍,郑虹等.四肢骨骼肌质量指数与踝肱指数的关联以及C反应蛋白的中介作用:基于NHANES的横断面研究[J].解放军医学杂志,DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.0259.2026.0629.

[收稿日期] 2026-01-31 [录用日期] 2026-03-20 [上线日期] 2026-06-29

[摘要] 目的 探讨成年人群中四肢骨骼肌质量指数(ASMI)与低踝肱指数(ABI)之间的关联,并检验C反应蛋白(CRP)在该关联中的潜在中介作用。方法 本研究数据来源于美国国家健康与营养调查(NHANES)1999—2004年的数据,共纳入5966名≥40岁的参与者。低ABI定义为 $ABI \leq 0.90$ 。采用加权多变量逻辑回归模型分析ASMI(作为连续变量和四分位数)与低ABI的关联,并使用限制性立方样条(RCS)模型评估二者的关系。通过亚组分析评估关联的异质性,并采用Bootstrap法进行CRP的中介效应分析。结果 在未调整模型中,ASMI与低ABI风险呈明显负相关($OR=0.85$, $95\%CI 0.77 \sim 0.93$, $P<0.001$),全面调整年龄、性别、种族、教育水平、贫困收入比、高血压病史、糖尿病史、吸烟状况及体重指数(BMI)后,该关联进一步增强($OR=0.66$, $95\%CI 0.54 \sim 0.79$, $P<0.001$)。将ASMI四分位数分组后,与最低组(Q_1)相比, Q_2 、 Q_3 及最高组(Q_4)的低ABI风险依次降低,调整后 Q_4 组的风险降幅最大($OR=0.36$, $95\%CI 0.19 \sim 0.69$)。RCS分析显示两者呈线性剂量-反应关系($P_{非线性}=0.794$),随着ASMI升高,低ABI风险单调下降。亚组分析证实,该保护性关联在性别、年龄、高血压、糖尿病及吸烟状态各亚组中方向一致,所有交互作用均无统计学意义($P_{交互}>0.05$)。中介分析显示,CRP的间接效应虽达统计学显著性,但效应量微小,中介比例仅为3.08%(间接效应值为 -0.0041 , $P<0.001$),提示该关联主要由直接路径驱动。结论 较高的ASMI与低ABI风险呈负相关,中介分析显示CRP仅解释总关联的3.08%,维持或增加肌肉质量可能是预防外周动脉疾病的潜在策略。

[关键词] 肌肉减少症;四肢骨骼肌质量指数;踝肱指数;C反应蛋白;外周动脉疾病;中介分析

The association between appendicular skeletal muscle mass index and ankle-brachial index and mediating role of C-reactive protein in: a cross-sectional study based on NHANES

Liu Mo-Yan, Wang Hai-Zhen, Zheng Hong, Su Li, Xu Peng, Zhang Zhao-Yan*

Department of Geriatrics, the 960th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese PLA, Jinan, Shandong 250033, China

*Corresponding author, E-mail: zzy86802024@163.com

This work was supported by the Military Health Special Scientific Research Project (22BJ248)

[Abstract] **Objective** To investigate the association between appendicular skeletal muscle mass index (ASMI) and low ankle-brachial index (ABI) in adults, and to examine the potential mediating role of C-reactive protein (CRP) in this association. **Methods** Data for this study were drawn from the 1999-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), including 5,966 participants aged ≥ 40 years. Low ABI was defined as $ABI \leq 0.90$. Weighted multivariable logistic regression models were employed to evaluate the association of ASMI (modeled as a continuous variable and in quartiles) with low ABI, and restricted cubic spline (RCS) analysis was used to characterize the shape of the relationship. Subgroup analyses were performed to assess potential heterogeneity, and bootstrap-based mediation analysis was conducted to quantify the indirect effect through CRP. **Results**

[基金项目] 军队保健专项课题(22BJ248)

[作者简介] 刘沫言, 博士研究生, 主要从事老年医学方面的研究

[通信作者] 张兆岩, E-mail: zzy86802024@163.com

In the unadjusted model, ASMI was significantly inversely associated with the risk of low ABI ($OR=0.85$, 95%CI 0.77-0.93, $P<0.001$). After full adjustment for age, sex, race/ethnicity, education level, poverty income ratio, history of hypertension, history of diabetes, smoking status, and body mass index, the association became stronger ($OR=0.66$, 95%CI 0.54-0.79, $P<0.001$). When ASMI was categorized into quartiles, the risk of low ABI decreased sequentially from Q_2 to Q_4 compared with the lowest quartile (Q_1); the greatest risk reduction was observed in the highest quartile (Q_4) (adjusted $OR=0.36$, 95%CI 0.19-0.69). Restricted cubic spline analysis demonstrated a linear dose-response relationship ($P_{\text{nonlinearity}}=0.794$), with the risk of low ABI declining monotonically as ASMI increased. Subgroup analyses confirmed that this protective association was consistent in direction across subgroups defined by sex, age, hypertension, diabetes, and smoking status, with no statistically significant interactions ($P_{\text{interaction}}>0.05$). Mediation analysis revealed that the indirect effect of CRP reached statistical significance but the magnitude was small; the mediated proportion was only 3.08% (indirect effect=-0.0041, $P<0.001$), indicating that the association was driven primarily by the direct pathway. **Conclusion** Higher ASMI showed a linear inverse association with the risk of low ABI. Mediation analysis demonstrated that CRP explained only 3.08% of the total association, suggesting that maintaining or increasing muscle mass may represent a potential strategy for the prevention of peripheral arterial disease.

[Key words] sarcopenia; appendicular skeletal muscle mass index; ankle-brachial index; C-reactive protein; peripheral artery disease; mediation analysis

肌少症以四肢骨骼肌质量指数(appendicular skeletal muscle mass index, ASMI)降低为主要特征,已有研究证实其与心血管疾病风险升高密切相关^[1-3]。肌肉作为兼具代谢与内分泌功能的器官,其质量下降可能通过干扰肌源性因子分泌、促进慢性炎症等途径,参与动脉粥样硬化的病理进程^[4-7]。此外,下肢外周动脉疾病(peripheral artery disease, PAD)作为一种关键的动脉粥样硬化性疾病,在全球范围内具有较高的患病率,尤其是严重肢体缺血患者,其预后状况尤为不佳^[8-14]。踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)是诊断PAD的核心无创性指标,当ABI ≤ 0.90 时,提示下肢动脉血流存在显著受限情况^[15-16]。除传统危险因素外,系统性炎症等非传统发病机制在PAD发生发展过程中的作用愈发受到学界关注^[17-20]。作为系统性炎症的关键标志物,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高可能受到肌肉量减少的驱动^[21],直接参与动脉粥样硬化的发展过程^[22],提示其可能在ASMI与ABI的关联中发挥中介作用。然而,目前基于大规模人群研究,将ASMI、CRP与ABI纳入同一研究框架进行系统验证的相关证据较为匮乏。因此,本研究基于美国国家健康与营养调查(NHANES)数据,探究ASMI与低ABI之间的关联,并定量评估CRP在该关联中的中介效应,以期对肌少症的治疗提供借鉴。

1 资料与方法

1.1 数据来源与研究人群 本研究数据来源于NHANES数据库的3个连续周期(1999—2000年、2001—2002年、2003—2004年)。该数据库采用多阶段分层抽样设计,旨在获取具有全国代表性的美国人群样本,其标准化的体格检查和实验室程序保障了数据的质量与可比性。三个周期的初始人群共包

含31 126名参与者。研究对象的筛选流程:首先,排除缺少ABI数据的参与者($n=21\ 981$),剩余9145名。需要指出的是,ABI数据的大量缺失主要源于NHANES数据库的设计:ABI的测量对象仅限于 ≥ 40 岁的参与者,而本研究纳入的1999—2004年3个连续周期初始人群(31 126名)中包含大量 ≤ 40 岁的参与者,这些参与者未接受ABI测量,因此被排除。这一排除是基于NHANES既定的调查设计,而非随机缺失,符合该数据库的标准化操作流程。随后,进一步排除缺少ASMI、中介变量(CRP)或关键协变量数据的参与者($n=3179$)。最终,共5966名参与者被纳入本研究。

1.2 结局变量 主要结局变量为ABI。在NHANES数据库中,ABI的测量对象为 ≥ 40 岁的参与者。测量时,参与者取仰卧位,由培训合格的卫生技师使用血压计分别测量右臂(肱动脉)和双踝(胫后动脉)的收缩压。对于每位参与者,分别计算右侧和左侧的ABI(同侧踝部平均收缩压/臂部平均收缩压)。为反映整体血管状况,本研究取两侧ABI中较低的值用于后续分析。根据临床指南,本研究将ABI作为二分类变量处理:ABI ≤ 0.90 被定义为低ABI组(提示PAD),而ABI在0.90~1.40被定义为正常组。ABI > 1.40 的个体因可能存在血管钙化被排除在外。完整的ABI测量方法存档于NHANES网站^[23]。

1.3 暴露变量 主要暴露变量为ASMI。四肢骨骼肌质量通过双能X线吸收测定法得出,单位为kg,通过将双侧上肢(左/右臂)和下肢(左/右腿)的肌肉质量相加计算。 $ASMI = \text{四肢骨骼肌质量(kg)} / \text{身高(m)}^2$ 。所有双能X线的扫描均由经过认证的放射技术员按照标准化方案进行。进一步的技术规范记录在NHANES身体成分程序手册中^[23]。

1.4 协变量和中介变量 协变量为与ABI相关的因

素,包括年龄、性别、种族(墨西哥裔美国人、西班牙裔、非西班牙裔白人、非西班牙裔黑人、其他种族)、教育水平[<9年级、9~11年级(含未获毕业文凭的12年级)、高中毕业或同等学历、大学或专科学历、本科毕业及以上学历]、贫困收入比、高血压病史、糖尿病史、吸烟状况以及体重指数(body mass index, BMI)。中介变量为CRP。在NHANES数据库中,CRP的测量采用乳胶增强免疫比浊法。该方法通过将样本与包被抗CRP抗体的乳胶颗粒混合,形成抗原-抗体复合物,随后使用特定蛋白分析仪进行定量测定。详细的变量收集方案记录在NHANES调查方法与分析指南中^[23]。

1.5 统计学处理 考虑到NHANES的复杂抽样设计,所有分析都纳入了推荐的权重。计量资料以加权均值±标准差表示,组间比较针对计量资料采用方差分析;在基线特征比较中,计量资料(年龄、贫困收入比、ASMI、CRP、BMI)呈偏态分布,以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用加权线性回归模型。计数资料以加权频数(%)表示,组间比较采用经Rao-Scott校正的 χ^2 检验。采用加权多变量逻辑回归模型来评估ASMI与ABI异常之间的关联,计算调整后的比值比(OR)及其95%置信区间(CI)。进一步将ASMI分为四分位数以探索ASMI-ABI的关联,所有回归模型均应用调查权重。采用限制性立方样条(RCS)模型评估ASMI与低ABI之间的剂量-反应关系。样条节点设置在ASMI分布的第5、35、65、95百分位处,以ASMI中位数作为参照值。分别报告总体关联P值及非线性检验P值,并绘制RCS曲线展示关联趋势。分析模型包括:模型1(未调整);模型2(调整年龄、性别、种族、教育水平、贫困收入比、高血压病史、糖尿病史、吸烟状况和BMI)。

中介分析采用Bootstrap法(1000次重复):(1)加权逻辑回归模拟ASMI和CRP对ABI的联合效应;(2)在协变量固定于参考水平的情况下,估计直接效应、间接效应和中介比例(PM)。需要强调的是,由于本研究为横断面设计,此中介分析仅用于在统计学上分解ASMI与低ABI总关联中的直接和间接部分,旨在探索潜在的解释路径,而无意也无法推断变量间的因果时序关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征 5966名参与者中,低ABI者($ABI\leq 0.90$)1102名,ABI正常者(ABI 在 $0.90\sim 1.40$)4864名。与正常组相比,低ABI组年龄较大,女性、非西班牙裔黑人占比,糖尿病患病率(15.0% vs. 7.8%),高血压患病率(52.0% vs. 33.0%),吸烟比例(61.0% vs.

53.0%),以及CRP水平较高,教育水平(高中以下学历占比27% vs. 17%)、贫困收入比较低($P<0.001$);两组间BMI差异无统计学意义($P=0.500$) (表1)。

2.2 ASMI与低ABI之间的相关性分析 为分析ASMI与ABI的相关性,先将ASMI作为连续变量分析,结果显示,在未调整的模型1中,ASMI每增加 1 kg/m^2 ,低ABI的患病风险降低15%($OR=0.85$, 95%CI $0.77\sim 0.93$, $P<0.001$);在全面调整协变量后的模型2中,ASMI每增加 1 kg/m^2 ,低ABI的患病风险降低34%($OR=0.66$, 95%CI $0.54\sim 0.79$, $P<0.001$),表明ASMI与低ABI的患病风险呈明显负相关(表2)。随后将ASMI分为四分位数($Q_1\sim Q_4$)作为分类变量进行分析。在未校正的模型1中,与 Q_1 组相比, Q_2 组($OR=0.65$, 95%CI $0.44\sim 0.95$, $P=0.027$)、 Q_3 组($OR=0.47$, 95%CI $0.31\sim 0.71$, $P<0.001$)和 Q_4 组($OR=0.51$, 95%CI $0.36\sim 0.72$, $P<0.001$)与低ABI的患病风险均呈明显负相关;在调整协变量的模型2中,与 Q_1 组相比, Q_2 组($OR=0.64$, 95%CI $0.42\sim 0.98$, $P=0.040$)、 Q_3 组($OR=0.51$, 95%CI $0.32\sim 0.81$, $P=0.006$)和 Q_4 组($OR=0.36$, 95%CI $0.19\sim 0.69$, $P=0.004$)与低ABI的患病风险均呈明显负相关(表2)。

2.3 ASMI与低ABI的关联分析 为探究ASMI与低ABI的关联,采用RCS模型进行非线性关系分析,结果如图1所示。在未调整的模型1中,ASMI与低ABI风险之间存在明显的统计学关联($P_{\text{总体}}<0.001$),但其非线性项不显著($P_{\text{非线性}}=0.512$,图1A)。在全面调整年龄、性别、种族、教育水平、贫困收入比、高血压病史、糖尿病史、吸烟状况和BMI后的模型2中,ASMI与低ABI风险之间依然保持明显的统计学关联($P_{\text{总体}}<0.001$),且非线性关系同样不显著($P_{\text{非线性}}=0.794$,图1B)。两条RCS曲线均清晰地呈现出一致的剂量-反应关系趋势:即随着ASMI升高,个体罹患低ABI的风险呈现单调下降趋势。

2.4 ASMI与低ABI的关联在不同亚组中的异质性评估 按性别、年龄、糖尿病史、高血压病史及吸烟状态分层的亚组分析结果如图2所示。总体人群中,ASMI与低ABI明显关联,亚组分析显示该关联在不同特征人群中表现一致,所有交互作用无统计学意义($P>0.05$)。具体而言,在40~60岁人群、>60岁人群、男性、无糖尿病史、高血压病史、无高血压病史及吸烟人群中,观察到ASMI与低ABI存在明显负向关联($P<0.001$)。

2.5 CRP在ASMI与低ABI相关性中的中介分析 CRP在ASMI与低ABI的统计关联中显示出显著的中介效应。总效应值为 -0.1332 (95%CI $-0.1387\sim -0.0234$, $P<0.001$)。进一步分解发现,其直接效应值为 -0.1291 (95%CI $-0.1345\sim -0.0226$, $P<0.001$),而

表1 5966名参与者的基线特征
Tab.1 The baseline characteristics of the 5966 population

项目	正常组(n=4864)	低ABI组(n=1102)	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	52(45, 61)	61(51, 72)	<0.001
性别[加权人数(加权%)]			<0.001
男	103 026 677(52.0)	11 615 630(37.0)	
女	96 320 256(48.0)	19 973 595(63.0)	
种族[加权人数(加权%)]			<0.001
墨西哥裔美国人	9 146 880(4.6)	1 349 612(4.3)	
西班牙裔	9 086 340(4.6)	1 385 293(4.4)	
非西班牙裔白人	158 164 655(79.0)	23 142 355(73.0)	
非西班牙裔黑人	15 199 174(7.6)	4 462 312(14.0)	
其他种族	7 749 885(3.9)	1 249 653(4.0)	
教育水平[加权人数(加权%)]			<0.001
<9 年级	11 967 040(6.0)	3 390 988(11.0)	
9~11 年级(含未获毕业文凭的 12 年级)	21 128 071(11.0)	4 919 781(16.0)	
高中毕业或同等学历	51 225 378(26.0)	9 525 329(30.0)	
大学或专科学历	58 872 591(30.0)	8 328 852(26.0)	
本科毕业及以上学历	56 153 852(28.0)	5 424 277(17.0)	
贫困收入比[M(Q ₁ , Q ₃)]	3.71(2.00, 5.00)	2.53(1.35, 4.34)	<0.001
糖尿病[加权人数(加权%)]	15 457 261(7.8)	4 660 311(15.0)	<0.001
吸烟[加权人数(加权%)]	105 107 783(53.0)	19 256 867(61.0)	<0.001
高血压[加权人数(加权%)]	65 284 388(33.0)	16 479 229(52.0)	<0.001
ASMI[kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	7.54(6.39, 8.66)	6.93(5.96, 8.15)	<0.001
BMI[kg/m ² , M(Q ₁ , Q ₃)]	27.5(24.4, 31.2)	27.6(24.5, 31.4)	0.500
CRP[mg/dl, M(Q ₁ , Q ₃)]	0.21(0.09, 0.44)	0.31(0.15, 0.68)	<0.001

连续变量(年龄、贫困收入比、ASMI、CRP、BMI)因呈偏态分布,以M(Q₁, Q₃)表示,组间比较采用加权线性回归模型;分类变量(性别、种族、教育程度、糖尿病史、吸烟状况、高血压)以加权频数(%)表示,组间比较采用加权 χ^2 检验。加权样本量:低ABI组未加权例数为1102,加权后代表人口数为31 589 225;正常组未加权例数为4864,加权后代表人口数为199 346 933。总未加权例数5966,加权总人口数230 936 158。ABI.踝肱指数;BMI.体重指数;ASMI.四肢骨骼肌质量指数;CRP.C反应蛋白。

表2 ASMI与ABI之间的关联性
Tab.2 The association between ASMI and ABI

变量	模型 1		模型 2	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
ASMI(连续变量)	0.85(0.77~0.93)	<0.001	0.66(0.54~0.79)	<0.001
ASMI(四分位数)				
Q ₁	1.00(参照)	—	1.00(参照)	—
Q ₂	0.65(0.44~0.95)	0.027	0.64(0.42~0.98)	0.040
Q ₃	0.47(0.31~0.71)	<0.001	0.51(0.32~0.81)	0.006
Q ₄	0.51(0.36~0.72)	<0.001	0.36(0.19~0.69)	0.004

“—”示无数据。模型1为调整模型;模型2进一步调整年龄、性别、种族、教育水平、贫困收入比、高血压病史、糖尿病史、吸烟状况和体重指数(BMI)。ABI.踝肱指数;ASMI.四肢骨骼肌质量指数

间接效应值为-0.0041(95%CI -0.0060~0.0012, $P<0.001$)。经计算,CRP所介导的中介效应占总效应的比例为3.08%(图3)。表明在统计层面上,ASMI与低ABI的关联主要是通过直接路径实现,而CRP仅能解释其中一小部分的关联。

3 讨 论

近年来关于肌肉减少症与心血管健康的学术共识认为,骨骼肌是维护血管稳态的重要器官,本研究为其提供了新的证据。首先,本研究与多项探讨身体成分和血管功能的研究结论方向一致。如

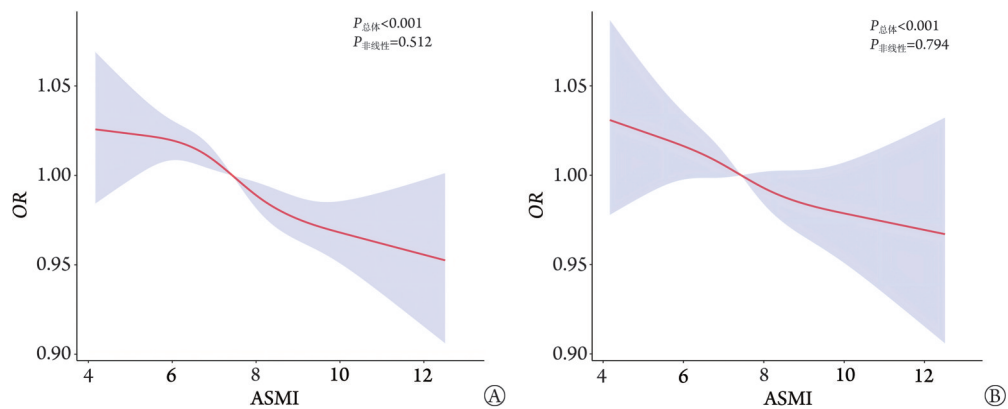


图1 限制性立方样条(RCS)模型评估 ASMI 与 ABI 之间的关联

Fig.1 Restricted cubic spline (RCS) assessed the correlation between ASMI and ABI

紫色阴影区域表示 95% 置信区间。A. 模型 1 为未调整协变量的粗模型；B. 模型 2 调整了年龄、性别、种族、贫困收入比、教育水平、糖尿病、吸烟、高血压、体重指数(BMI)。ABI. 踝肱指数；ASMI. 四肢骨骼肌质量指数

亚组	模型1	OR(95%CI)	P	模型2	OR(95%CI)	P
年龄						
40~60岁		1.00(0.81~1.24)	>0.900		0.53(0.37~0.75)	<0.001
>60岁		0.91(0.81~1.03)	0.130		0.63(0.50~0.79)	<0.001
性别		$P_{交互}=0.303$				
男		0.61(0.52~0.73)	<0.001		0.53(0.39~0.71)	<0.001
女		1.01(0.87~1.17)	>0.900		0.86(0.65~1.14)	0.300
糖尿病史		$P_{交互}=0.100$				
有		0.89(0.78~1.01)	0.063		0.69(0.41~1.14)	0.140
无		0.80(0.71~0.90)	<0.001		0.65(0.52~0.80)	<0.001
高血压史		$P_{交互}=0.168$				
有		0.83(0.77~0.91)	<0.001		0.73(0.57~0.95)	0.020
无		0.79(0.70~0.90)	<0.001		0.55(0.42~0.72)	<0.001
吸烟		$P_{交互}=0.288$				
有		0.83(0.74~0.92)	<0.001		0.63(0.49~0.81)	<0.001
无		0.85(0.72~1.02)	0.074		0.77(0.57~1.03)	0.079
		$P_{交互}=0.252$				

图2 ASMI 与 ABI 关联性的亚组分析

Fig.2 Subgroup analyses of the association between ASMI and ABI

森林图显示多变量逻辑回归模型的比值比(OR)及 95% 置信区间(CI)。模型 1 为未调整协变量的粗模型；模型 2 调整了年龄、性别、种族、贫困收入比、教育水平、糖尿病、吸烟、高血压、体重指数(BMI)

Pizzimenti 等^[24]研究指出，动脉粥样硬化会使骨骼肌处于缺血-再灌注状态，诱发氧化应激等反应，内皮功能障碍加剧微血管灌注不足，形成恶性循环促进肌肉减少症进展；Zhang 等^[25]研究发现，肌少症影响心力衰竭患者的肌肉功能和身体组成，与患者心脏功能下降等密切相关，可增加心力衰竭相关住院和死亡风险，是未来心血管事件的独立预测因子；Damluji 等^[3]提出，肌少症与多种心血管疾病密切相关，肌少症与动脉粥样硬化性心血管疾病具有共同病理生理机制，可加剧心血管系统病理变化。以上研究结果提示，骨骼肌不仅是运动器官，还是重要的代谢和内分泌组织。本研究聚焦 PAD 早期标志 ABI，将肌肉质量精确量化为 ASMI，细化和拓展了

两者的关联。
本研究的核心发现是 ASMI 与低 ABI 存在明显负向关联。首先，在以 ASMI 为连续变量的逻辑回归模型中，未调整混杂因素时，ASMI 与低 ABI 风险呈明显负相关($OR=0.85$, $P<0.001$)；全面调整多种因素后，关联性未削弱，效应值反而增强($OR=0.66$, $P<0.001$)。其次，将 ASMI 转换为四分位数分析，呈现显著剂量-反应关系，与 Q_1 组相比， Q_2 、 Q_3 、 Q_4 组患低 ABI 的风险逐级下降，在完全调整模型 2 中梯度关系稳健， Q_4 组风险降低最显著($OR=0.36$, $P<0.001$)。该发现强化了二者负向关联的结论，为因果关联提供了流行病学证据。研究结果提示维持或提升骨骼肌质量，或许在预防与管理 PAD 中起关键作用。

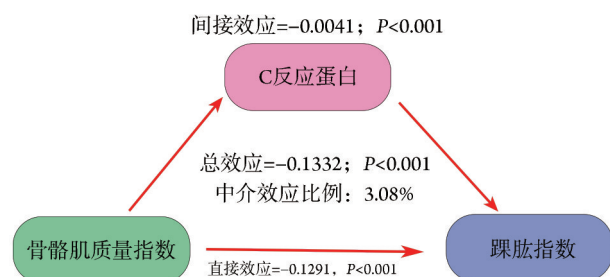


图3 C反应蛋白在四肢骨骼肌质量指数与踝肱指数关联中的中介效应比例

Fig. 3 Proportion of the association between appendicular skeletal muscle mass index and ankle brachial index mediated by C-reactive protein

模型已对年龄、性别、种族、贫困收入比、教育水平、糖尿病史、吸烟状况、高血压病史及BMI进行校正。中介效应比例(PM)=log-odds(间接效应)/log-odds(总效应)

基于此关联,本研究进一步通过统计中介模型,尝试分解ASMI与低ABI之间总关联的构成。结果显示,这种关联可以在统计学上分解为两部分:其中绝大部分为独立于CRP的直接关联(占总效应的96.92%),提示较高的肌肉质量可能主要通过非炎症途径维护血管健康。首先,肌肉对动脉健康具有保护作用,源于其多方面直接生理功能:骨骼肌是重要代谢和内分泌组织^[26],在代谢方面,较高骨骼肌质量可维持葡萄糖稳态、改善胰岛素敏感性,减轻高胰岛素血症和糖尿病对血管内皮的毒性,延缓动脉粥样硬化^[6];在内分泌方面,骨骼肌收缩可分泌多种肌肉因子,发挥重要的代谢调节作用。例如,鸢尾素可促进白色脂肪棕色化,并具有抗炎及改善内皮功能的作用;运动诱导的白细胞介素-6释放也与抗炎效应密切相关^[27-29]。因此,充足的肌肉量通过代谢和内分泌功能直接维护血管壁弹性与功能。而通过CRP介导的间接关联仅占总效应的3.08%,尽管具有统计学显著性,但其效应量较小,提示慢性炎症通路可能仅为该关联中的辅助性或次要解释路径。这一结果与既往研究认为肌肉减少可能会削弱抗炎缓冲能力,加剧慢性低度炎症,CRP水平升高促进动脉粥样硬化斑块形成的观点^[30-31]部分一致,但本研究进一步量化了其贡献度,发现其作用相对有限。总之,ASMI与低ABI的关联可能是多种机制协同作用的结果,较高肌肉质量一方面通过代谢和分泌肌动蛋白直接获益,另一方面通过遏制慢性炎症起间接保护作用。值得注意的是,CRP仅解释部分效应,提示还有如氧化应激等重要机制通路尚待未来研究深入探索。

亚组分析的结果进一步支持了本研究主要发现的稳健性。在所有预设亚组中,ASMI与低ABI的关

联均呈现出一致的负向趋势(OR均<1),且所有交互作用检验均无统计学意义($P_{交互}$ 均>0.05)。这一结果表明,ASMI与低ABI之间的负向关联在不同性别、年龄、吸烟状态及是否高血压、糖尿病的人群中具有一致性,未发现上述因素对该关联存在显著的修饰效应。值得注意的是,在女性、糖尿病人群及不吸烟人群中,亚组内的效应估计值虽未达到统计学显著性,但其效应方向与总体完全一致。这一现象可能主要归因于亚组分析中样本量减少所导致的统计效能下降。因此,在解读亚组分析结果时,应更关注效应方向的一致性和交互作用检验的结果,而非单纯依据亚组内P值判断关联是否存在。未来研究若能针对特定人群(如糖尿病患者)进行更大样本的前瞻性设计,将有助于更精确地评估ASMI与PAD风险的关联强度。此结果与部分探讨身体成分与心血管健康关系的研究相呼应,后者同样发现此类关联在不同临床亚组中往往保持一致^[32]。因此,本研究结果提示,维持或提升四肢骨骼肌质量可能作为一项具有广泛普适性的潜在保护因素,其对于低ABI的风险降低作用在不同人群背景中均具有重要意义。

本研究系统地揭示了ASMI与低ABI之间稳固的负向关联,且在亚组分析中,该关联在不同特征人群中呈现一致性。中介分析进一步显示,CRP在此关联中具有显著但有限的中介效应(中介比例为3.08%),这表明ASMI主要通过非炎症的直接途径对ABI产生影响。然而,本研究存在一定局限性:(1)本研究的样本纳入排除过程中存在较大数量的数据缺失。ABI数据的大量缺失主要源于NHANES调查设计本身对测量对象的年龄限制(仅测量≥40岁的人群),这属于基于研究设计的系统性排除,而非完全随机缺失。尽管最终纳入分析的5966名参与者在年龄、性别、种族等关键人口学特征上与NHANES总体中符合纳入条件的40岁以上人群基本可比,但仍无法完全排除因其他变量(如CRP、协变量)数据缺失所引入的潜在选择偏倚。未来研究如能采用更完整的数据集或将有助于验证本研究结论的稳健性。(2)尽管已对多种已知混杂因素进行调整,但仍可能存在未测量的残余混杂因素(如体力活动水平、饮食结构等),从而影响估计值的精确性。(3)最为关键的一点:本研究为横断面设计,所有暴露、结局和中介变量均为同一时间点测量。因此,无法确立ASMI、CRP与ABI之间的时间顺序,也不能推断任何因果联系。本研究所进行的“中介分析”应被严格理解为一种基于先验假设的统计分解方法,其目的在于量化CRP在ASMI与ABI统计关联中所占的比例,为未来开展前瞻性研究以验证其因果路径提供

探索性证据。在解释结果时,必须充分考虑这一设计上的根本限制。(4)本研究发现CRP的中介效应量较小(3.08%),尽管具有统计学显著性,但其实际临床意义或生物学意义可能有限。这一结果提示,未来研究在探索ASMI与ABI关联的潜在机制时,应更多关注除炎症通路之外的其他生物学途径。

综上所述,较高的四肢骨骼肌质量可能是抵御低ABI的一个保护性因素。本研究的中介分析显示,CRP在该关联中仅解释总效应的3.08%,尽管具有统计学显著性,但其实际贡献度极小,提示慢性炎症通路并非主要作用途径。维持或增加肌肉质量可能是预防PAD的潜在策略,其具体机制有待进一步研究。未来的研究应通过前瞻性队列设计来验证三者的动态关系,并探寻除炎症之外的其他生物学途径。

【参考文献】

- [1] Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia[J]. *Lancet*, 2019, 393(10191): 2636-2646.
- [2] Sayer AA, Cooper R, Arai H, *et al.* Sarcopenia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 68.
- [3] Damluji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N, *et al.* Sarcopenia and cardiovascular diseases[J]. *Circulation*, 2023, 147(20): 1534-1553.
- [4] Picca A, Coelho-Junior HJ, Calvani R, *et al.* Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 73: 101530.
- [5] Kong P, Cui ZY, Huang XF, *et al.* Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [6] Whytock KL, Goodpaster BH. Unraveling skeletal muscle insulin resistance: molecular mechanisms and the restorative role of exercise[J]. *Circ Res*, 2025, 137(2): 184-204.
- [7] Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin resistance and atherosclerosis: implications for insulin-sensitizing agents[J]. *Endocr Rev*, 2019, 40(6): 1447-1467.
- [8] Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, *et al.* 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS guideline for the management of lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on clinical practice guidelines [J]. *Circulation*, 2024, 149(24): e1313-e1410.
- [9] Criqui MH, Matsushita K, Aboyans V, *et al.* Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 144(9): e171-e191.
- [10] Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 382(9901): 1329-1340.
- [11] Song P, Fang Z, Wang H, *et al.* Global and regional prevalence, burden, and risk factors for carotid atherosclerosis: a systematic review, meta-analysis, and modelling study[J]. *Lancet Glob Health*, 2020, 8(5): e721-e729.
- [12] Abu Dabrh AM, Steffen MW, Undavalli C, *et al.* The natural history of untreated severe or critical limb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 62(6): 1642-1651.e3.
- [13] Nehler MR, Duval S, Diao L, *et al.* Epidemiology of peripheral arterial disease and critical limb ischemia in an insured national population[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(3): 686-695.e2.
- [14] Agarwal S, Sud K, Shishehbor MH. Nationwide trends of hospital admission and outcomes among critical limb ischemia patients: from 2003-2011[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(16): 1901-1913.
- [15] Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, *et al.* 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 71(2): 111.
- [16] Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 126(24): 2890-2909.
- [17] Fowkes FG, Aboyans V, Fowkes FJ, *et al.* Peripheral artery disease: epidemiology and global perspectives[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2017, 14(3): 156-170.
- [18] Bonaca MP, Catarig AM, Houliand K, *et al.* Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10489): 1580-1593.
- [19] Ferrucci L, Candia J, Ubaida-Mohien C, *et al.* Transcriptomic and proteomic of gastrocnemius muscle in peripheral artery disease[J]. *Circ Res*, 2023, 132(11): 1428-1443.
- [20] Chan NC, Xu K, de Vries TAC, *et al.* Inflammation as a mechanism and therapeutic target in peripheral artery disease[J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38(5): 588-600.
- [21] Bilski J, Pierzchalski P, Szczepanik M, *et al.* Multifactorial mechanism of sarcopenia and sarcopenic obesity. Role of physical exercise, microbiota and myokines[J]. *Cells*, 2022, 11(1): 160.
- [22] Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, *et al.* C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(17): 2087-2091.
- [23] Centers for Disease Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. 2024. [2024-11-01]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>.
- [24] Pizzimenti M, Meyer A, Charles AL, *et al.* Sarcopenia and peripheral arterial disease: a systematic review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2020, 11(4): 866-886.
- [25] Zhang Y, Zhang J, Ni W, *et al.* Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(2): 1007-1017.
- [26] Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2012, 8(8): 457-465.
- [27] Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, *et al.* Physiology and role of irisin in glucose homeostasis[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2017, 13(6): 324-337.
- [28] Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2015, 11(2): 86-97.
- [29] Nash D, Hughes MG, Butcher L, *et al.* IL-6 signaling in acute exercise and chronic training: Potential consequences for health and athletic performance[J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2023, 33(1): 4-19.

- [30] Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S, *et al.* Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF- α production in humans[J]. FASEB J, 2003, 17(8): 884-886.
- [31] Badimon L, Peña E, Arderiu G, *et al.* C-reactive protein in atherothrombosis and angiogenesis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 430.
- [32] Li J, Tang Z, Zhang X, *et al.* Relationship between atherosclerotic burden and sarcopenia in U.S. adults: a cross-sectional study based on the NHANES database[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 16793.

(责任编辑: 纪方方)

