

血常规相关新型炎症标志物对老年慢性心血管疾病患者合并衰弱的诊断价值

范兴满^{1,2}, 李妍妍², 贺琼逸³, 骆维娜², 蓝小华¹, 张凯杰¹, 王猛¹, 孔祥忍², 张海涛^{1,2*}

¹河北北方学院研究生院, 河北张家口 075000; ²空军军医大学空军特色医学中心心血管内科, 北京 100142; ³安徽医科大学第五临床学院, 安徽合肥 230032

[中图分类号] R592 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0041.2024.1115

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 范兴满, 李妍妍, 贺琼逸, 等. 血常规相关新型炎症标志物对老年慢性心血管疾病患者合并衰弱的诊断价值[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(3): 301-308.

[收稿日期] 2024-01-18

[录用日期] 2024-05-11

[上线日期] 2024-11-15

[摘要] 目的 探讨4种血常规相关新型炎症标志物中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、红细胞分布宽度(RDW)、血红蛋白与红细胞分布宽度比值(HRR)及系统免疫炎症指数(SII)对老年慢性心血管疾病(CVD)患者合并衰弱的诊断价值。方法 收集2022年1月—2023年6月在空军特色医学中心心血管内科干部病区住院的110例老年慢性CVD稳定期患者进行回顾性分析; 根据Fried衰弱量表评估结果分为无衰弱组(Fried评分=0分, $n=30$)、衰弱前期组(Fried评分1或2分, $n=40$)与衰弱组(Fried评分 ≥ 3 分, $n=40$); 比较3组患者一般资料、日常生活能力受损率、微型营养评估(MNA-SF)评分、简易智力状态检查(MMSE)评分及NLR、RDW、HRR、SII等指标间的差异。采用Spearman秩相关分析NLR、RDW、HRR、SII与衰弱评分和组分, 以及各衰弱指标之间的相关性。采用多元logistic回归分析老年慢性CVD患者合并衰弱的独立危险因素, 并通过受试者操作特征(ROC)曲线评估NLR、HRR对老年慢性CVD患者合并衰弱的诊断价值。结果 与无衰弱组、衰弱前期组相比, 衰弱组患者的年龄较大, 日常生活能力受损率、NLR、RDW、SII增高, MNA-SF评分、MMSE评分、HRR降低, 差异均有统计学意义($P<0.05$); Spearman秩相关分析显示, 衰弱评分与NLR($r_s=0.354$, $P<0.001$)、RDW($r_s=0.448$, $P<0.001$)呈明显正相关, 与HRR呈明显负相关($r_s=-0.232$, $P=0.024$), 与SII无明显相关性($r_s=0.144$, $P=0.167$); 进一步分析上述新型炎症标志物与衰弱5个组分的相关性, 结果显示, NLR与疲劳感($r_s=0.228$, $P=0.017$)、步速减慢($r_s=0.299$, $P<0.001$)、低体能($r_s=0.319$, $P<0.001$)呈正相关, RDW与握力下降($r_s=0.321$, $P<0.001$)、步速减慢($r_s=0.422$, $P<0.001$)、低体能($r_s=0.246$, $P=0.010$)呈正相关, HRR与步速减慢($r_s=-0.230$, $P=0.025$)、低体能($r_s=-0.299$, $P=0.003$)呈负相关。多元logistic回归分析显示, MNA-SF评分($OR=0.577$, 95%CI 0.342~0.973)是老年慢性CVD患者发生衰弱前期的独立保护因素($P<0.05$); NLR($OR=7.866$, 95%CI 1.101~56.185)是老年慢性CVD患者发生衰弱的独立危险因素, HRR($OR=0.344$, 95%CI 0.120~0.983)、MNA-SF评分($OR=0.292$, 95%CI 0.146~0.580)是老年慢性CVD患者发生衰弱的独立保护因素($P<0.05$)。NLR、HRR诊断老年慢性CVD合并衰弱的ROC曲线下面积分别为0.778、0.749。结论 NLR、HRR对老年慢性CVD并发衰弱具有较高的临床诊断价值, 有望成为老年慢性CVD合并衰弱患者筛查的有效炎症标志物。

[关键词] 衰弱; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 红细胞分布宽度; 心血管疾病

Diagnostic value of novel inflammatory markers related to routine blood tests in elderly patients with chronic cardiovascular disease complicated with frailty

Fan Xing-Man^{1,2}, Li Yan-Yan², He Qiong-Yi³, Luo Wei-Na², Lan Xiao-Hua¹, Zhang Kai-Jie¹, Wang Meng¹, Kong Xiang-Ren², Zhang Hai-Tao^{1,2*}

¹Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China

²Department of Cardiology, Air Force Characteristic Medical Center, Air Force Medical University, Beijing 100142, China

[基金项目] 军队保健专项课题(21BJZ07); 2021年度医院青年博士助推计划(21ZT011)

[作者简介] 范兴满, 硕士研究生, 主要从事心血管内科疾病方面的研究

[通信作者] 张海涛, E-mail: kjzht@sina.com

³ The Fifth Clinical College of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China

*Corresponding author, E-mail: kjzht@sina.com

This work was supported by the Military Health Special Scientific Research Project (21BJZ07), and the Hospital Young Doctor Support Program 2021 (21ZT011)

[Abstract] Objective To investigate the diagnostic value of 4 novel inflammatory markers related to routine blood tests, namely neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), red blood cell distribution width (RDW), hemoglobin-to-RDW ratio (HRR) and systemic immune-inflammation index (SII), in elderly patients with chronic cardiovascular disease (CVD) complicated with frailty. **Methods** Retrospectively analyze 110 patients with chronic stable CVD who were hospitalized in the cadre ward of cardiovascular medicine at the Air Force Characteristic Medical Center from January 2022 to June 2023. According to the assessment results of the Fried scale, they were divided into three groups: non-frailty group (Fried score=0, $n=30$), the pre-frailty group (Fried score 1 or 2, $n=40$) and frailty group (Fried score ≥ 3 , $n=40$). The differences in general information, the impairment rate of daily living activities, miniature nutritional assessment-short form (MNA-SF) scores, mini-mental state examination (MMSE) scores, and the indicators such as NLR, RDW, HRR, and SII among the three groups were compared. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation between NLR, RDW, HRR, SII and frailty scores as well as each frailty indicator. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify the independent risk factors for frailty in elderly patients with chronic CVD, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the clinical diagnostic value of NLR and HRR in elderly patients with chronic CVD complicated with frailty. **Results** Compared with non-frailty group and pre-frailty group, patients in frailty group were older, with higher impaired rates of daily living activities, NLR, RDW, and SII, and lower MNA-SF scores, MMSE scores, and HRR, and differences were statistically significant ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that the frailty score was positively correlated with NLR ($r_s=0.354$, $P<0.001$), and RDW ($r_s=0.448$, $P<0.001$), negatively correlated with HRR ($r_s=-0.232$, $P=0.024$), and had no significant correlation with SII ($r_s=0.144$, $P=0.167$). Further analysis of the correlation between the above novel inflammatory markers and the 5 components of frailty showed that NLR was positively correlated with fatigue ($r_s=0.228$, $P=0.017$), slowed walking speed ($r_s=0.299$, $P<0.001$), and low physical function ($r_s=0.319$, $P<0.001$); RDW was positively correlated with decreased grip strength ($r_s=0.321$, $P<0.001$), slowed walking speed ($r_s=0.422$, $P<0.001$), and low physical function ($r_s=0.246$, $P=0.001$); and HRR was negatively correlated with slowed walking speed ($r_s=-0.230$, $P=0.025$), and low physical function ($r_s=-0.299$, $P=0.003$). Multivariate logistic regression analysis showed that MNA-SF score ($OR=0.577$, 95%CI 0.342-0.973) was an independent protective factor for pre-frailty in elderly patients with chronic CVD ($P<0.05$); NLR ($OR=7.866$, 95%CI 1.101-56.185) was an independent risk factor for frailty, while HRR ($OR=0.344$, 95%CI 0.120-0.983) and MNA-SF score ($OR=0.292$, 95%CI 0.146-0.580) were independent protective factors for frailty in elderly CVD patients ($P<0.05$). The area under the ROC curve of NLR and HRR for diagnosing frailty in elderly patients with chronic CVD were 0.778 and 0.749, respectively. **Conclusion** NLR and HRR have high clinical diagnostic value for frailty in elderly patients with chronic CVD, and are expected to become effective inflammatory markers for screening elderly patients with chronic CVD complicated with frailty.

[Key words] frailty; neutrophil-to-lymphocyte ratio; red blood cell distribution width; cardiovascular disease

2020年我国第七次人口普查结果显示, 60岁以上老年人占总人口的18.7%, 首次超过少儿人口数量, 这种人口结构的变化给我国医疗保健系统带来新的挑战, 如心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)及衰弱等的患病率增高^[1]。衰弱作为一种常见的老年综合征, 包含社会衰弱、营养衰弱和认知衰弱3种亚型, 其特征是生理储备和抗应激能力下降^[2]。有研究显示, CVD合并衰弱患者具有更高的死亡及出血风险^[3-4]。因此, 早期诊断CVD患者是否合并衰弱对于改善其预后尤为重要。近年来, 随着对衰弱发病机制研究的不断深入, 发现慢性全身性炎症在衰弱的发生、发展中发挥了重要作用。有研究显示, 使用血管紧张素转换酶抑制剂依那普利治疗衰弱小鼠除可缓解其身体功能症状外, 还可降低促炎细胞因子白细胞介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1,

MCP-1)和巨噬细胞炎症蛋白-1 α 的水平^[5]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)、红细胞分布宽度(red blood cell distribution width, RDW)、血红蛋白与红细胞分布宽度比值(hemoglobin-to-red blood cell distribution width ratio, HRR)和系统免疫炎症指数(systemic immune inflammation index, SII)作为血常规中易于获取的新型炎症标志物, 相较于传统炎症因子可更好地反映炎症水平的变化, 对多发性硬化、血液恶性肿瘤等炎性疾病均具有良好的诊断价值^[6-7]。然而, 目前上述新型炎症标志物在老年慢性CVD合并衰弱患者中的研究鲜见报道。因此, 本研究以老年慢性CVD稳定期住院患者为研究对象, 探讨血常规相关新型炎症标志物NLR、RDW、HRR、SII在老年慢性CVD合并衰弱患者中的诊断价值, 旨在为衰弱的防治及相关临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集2022年1月—2023年6月在空军特色医学中心心血管内科干部病区住院的110例老年慢性CVD患者进行回顾性分析。纳入标准：(1)符合第九版《内科学》中心血管病的相关诊断标准，并经CT/MRI检查等确诊；(2)年龄 ≥ 65 岁。排除标准：(1)近期存在急性或慢性感染性疾病；(2)因失语、谵妄及严重认知功能障碍而无法交流，难以配合评估；(3)近2周应用过抗生素治疗；(4)曾诊断为自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、甲状腺疾病等。本研究经空军特色医学中心医学伦理委员会批准(2024-71-PJ01)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 由经老年综合评估培训并考核合格的住院医师，采用“面对面”问卷调查及查阅医院信息系统相结合的方式收集患者的一般资料，包括年龄、性别、文化程度、体重指数(body mass index, BMI)、婚姻状况、合并症、CVD类型等。

1.2.2 老年综合评估 入院后24 h内采用微型营养评估(mini-nutritional assessment-short form, MNA-SF)量表、使用器械日常生活能力(instrumental activities of daily living, IADL)量表、简易智力状态检查(mini-mental state examination, MMSE)量表及Fried衰弱量表对患者进行老年综合评估，了解其营养状况、认知功能、日常生活能力及衰弱情况。具体内容如下：(1)MNA-SF量表^[8]由6个条目构成，得分范围为0~14分，其中0~7分为营养不良，8~11分为存在营养不良风险，12~14分为营养正常。(2)IADL量表^[9]由8个条目构成，分别评估患者洗衣、备餐、购物、个人服药、理财及使用交通工具的能力，每个条目为1分，共计8分。评分 ≥ 2 分为日常生活能力正常， ≤ 2 分则为日常生活能力障碍。(3)MMSE量表^[10]共包括30个题目，每个回答正确得1分，回答错误或回答不知道得0分，总分0~30分， < 24 分视为认知障碍。(4)Fried衰弱量表^[11]由体重减轻、疲劳、握力下降、低体能、步速减慢5个部分构成，总分5分，每符合1项可得1分，将Fried评分0分的患者纳入无衰弱组($n=30$)，1或2分的患者纳入衰弱前期组($n=40$)， ≥ 3 分的患者纳入衰弱组($n=40$)。

1.2.3 实验室检测 于住院次日清晨6:00采集患者空腹外周静脉血5 ml，采用全自动分析仪(湘仪L1550)进行血常规检测[包括中性粒细胞计数(neutrophils, NEU)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LYM)、血小板计数(blood platelet, PLT)、血红蛋白(hemoglobin, HB)、RDW等]及生化指标检测[包括血肌酐(serum creatinine,

Scr)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)等]，并根据公式分别计算NLR、RDW、HRR、SII。NLR=NEU/LYM；HRR=HB/RDW；SII=NEU \times PLT/LYM。

1.3 指标分析 比较无衰弱组、衰弱前期组及衰弱组患者的一般资料、老年综合评估数据、血常规及生化指标，并分析NLR、RDW、HRR、SII与衰弱表型评分及5个衰弱指标之间的相关性，以及NLR和HRR对老年慢性CVD患者合并衰弱的诊断价值。

1.4 统计学处理 采用SPSS 24.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两比较采用LSD-*t*检验；呈偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示，多组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验，进一步两两比较采用Bonferroni校正法。计数资料以例(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法，进一步两两比较采用Bonferroni校正法。采用Spearman秩相关进行相关性分析，并采用多元logistic回归分析老年CVD患者合并衰弱的影响因素。采用受试者操作特征(ROC)曲线分析NLR、HRR对老年CVD并发衰弱的诊断价值并计算曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同程度衰弱患者一般资料、老年综合评估数据比较 共纳入110例老年慢性CVD患者，中位年龄88.0(78.8, 92.0)岁，其中无衰弱30例(27.3%)、衰弱前期40例(36.4%)、衰弱期40例(36.4%)。与无衰弱组、衰弱前期组比较，衰弱组患者的年龄较大，日常生活能力受损率增高，MNA-SF、MMSE评分降低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；3组性别、文化程度、BMI、婚姻状况、CVD类型、合并症状况比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(表1)。

2.2 不同衰弱程度患者生化指标及新型炎症标志物比较 衰弱组患者NLR、RDW、SII高于无衰弱组及衰弱前期组，HRR低于无衰弱组及衰弱前期组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；衰弱前期组HRR低于无衰弱组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；3组间TG、TC、HDL、LDL、Scr、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、血清铁(serum iron, SI)差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2)。

2.3 衰弱和新型炎症标志物的相关性分析 Spearman相关分析结果显示，衰弱评分与NLR($r_s=0.354$, $P < 0.001$)、RDW($r_s=0.448$, $P < 0.001$)呈明显正相关，与HRR呈明显负相关($r_s=-0.232$, $P=0.024$)，与SII无明显相关性($r_s=0.144$, $P=0.167$)；进一步分析上述新

表1 3组不同程度衰弱老年慢性CVD患者一般资料和老年综合评估数据的比较

Tab.1 Comparison of general information and comprehensive geriatric assessment of patients with different degrees of debilitation in 3 groups

项目	无衰弱组(n=30)	衰弱前期组(n=40)	衰弱组(n=40)	Z/ χ^2 /F	P
年龄[岁, M(Q ₁ , Q ₃)]	77.0(69.5, 84.0)	88.0(79.3, 92.0) ⁽¹⁾	91.0(88.3, 92.8) ⁽¹⁾⁽²⁾	29.35	<0.001
性别[例(%)]				3.27	0.195
男	21(70.0)	31(77.5)	35(87.5)		
女	9(30.0)	9(22.5)	5(12.5)		
文化程度[例(%)]				8.77	0.062
小学	5(16.7)	3(7.5)	5(13.9)		
中学	2(6.7)	7(17.5)	13(32.5)		
高中及以上	23(76.7)	30(75.0)	22(55.0)		
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.6±2.9	25.2±3.3	24.0±3.5	1.42	0.247
婚姻状况[例(%)]				0.76	0.683
已婚	10(33.3)	17(42.5)	17(42.5)		
丧偶	20(66.7)	23(57.5)	23(57.5)		
CVD类型[例(%)]					
冠心病	17(56.7)	30(75.0)	30(75.0)	3.49	0.174
高血压	26(86.7)	32(80.0)	29(72.5)	2.11	0.348
心律失常	15(50.0)	23(57.5)	25(62.5)	1.10	0.578
经皮冠状动脉成形术	1(3.3)	7(17.5)	3(7.5)	4.26	0.168
心脏瓣膜病	1(3.3)	3(7.5)	4(10.0)	1.14	0.592
日常生活能力受损[例(%)]	1(3.3)	2(5.0)	23(57.5) ⁽¹⁾⁽²⁾	39.96	<0.001
MNA-SF评分[分, M(Q ₁ , Q ₃)]	14.0(13.0, 14.0)	13.0(10.0, 14.0) ⁽¹⁾	10.0(6.3, 12.0) ⁽¹⁾⁽²⁾	43.28	<0.001
MMSE评分[分, M(Q ₁ , Q ₃)]	30.0(28.8, 30.0)	28.0(27.0, 30.0) ⁽¹⁾	26.0(24.3, 29.0) ⁽¹⁾⁽²⁾	26.17	<0.001
合并症[例(%)]					
糖尿病	7(23.3)	16(40.0)	15(37.5)	2.35	0.309
慢性肾脏病	5(16.7)	10(25.0)	14(35.0)	3.03	0.220
慢性阻塞性肺疾病	3(10.0)	7(17.5)	6(15.0)	0.79	0.675
脑卒中	4(13.3)	3(7.5)	3(7.5)	1.00	0.646

CVD. 心血管疾病; BMI. 体重指数; MNA-SF. 微型营养评估量表; MMSE. 简易智力状态检查量表; 与无衰弱组比较, (1) $P<0.05$; 与衰弱前期组比较, (2) $P<0.05$

表2 不同程度衰弱老年慢性CVD患者生化指标及新型炎症标志物比较

Tab.2 Comparison of biochemical indices and novel validated markers in patients with different degrees of frailty

指标	无衰弱组(n=30)	衰弱前期组(n=40)	衰弱组(n=40)	Z/F	P
TG[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	1.0(0.9, 1.5)	1.0(0.7, 1.7)	1.2(0.8, 1.7)	0.07	0.968
TC[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	3.7(3.3, 4.4)	3.7(3.3, 4.4)	3.6(3.1, 4.3)	0.15	0.374
HDL[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.0(1.50, 2.43)	1.9(1.4, 2.1)	1.8(1.5, 2.4)	1.95	0.378
LDL[mmol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	2.0(1.5, 2.4)	1.9(1.4, 2.1)	1.8(1.5, 2.4)	0.59	0.746
Scr[μ mol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	77.4(70.0, 90.5)	77.4(70.0, 90.5)	88.7(67.4, 115.2)	2.02	0.365
TP(g/L, $\bar{x}\pm s$)	64.9±4.9	64.9±4.9	65.3±6.8	0.99	0.929
ALB[g/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	40.6(38.3, 43.0)	40.1(38.2, 42.2)	38.7(35.6, 41.2)	5.59	0.061
SI[μ mol/L, M(Q ₁ , Q ₃)]	17.3(12.5, 21.0)	14.8(11.4, 18.6)	14.9(11.9, 19.3)	2.79	0.248
NLR($\bar{x}\pm s$)	2.0±0.6	2.0±0.7	3.4±1.8 ⁽¹⁾⁽²⁾	17.27	<0.001
RDW($\bar{x}\pm s$)	12.4±0.5	13.2±1.0	14.0±2.6 ⁽¹⁾⁽²⁾	7.73	<0.001
HRR($\bar{x}\pm s$)	10.7±1.3	9.6±1.5 ⁽¹⁾	8.4±1.8 ⁽¹⁾⁽²⁾	17.95	<0.001
SII($\bar{x}\pm s$)	375.1±138.2	366.7±167.2	553.2±420.9 ⁽¹⁾⁽²⁾	7.73	0.006

CVD. 心血管疾病; TG. 三酰甘油; TC. 总胆固醇; HDL. 高密度脂蛋白; LDL. 低密度脂蛋白; Scr. 血肌酐; TP. 总蛋白; ALB. 白蛋白; SI. 血清铁; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; RDW. 红细胞分布宽度; HRR. 血红蛋白与红细胞分布宽度比值; 与无衰弱组比较, (1) $P<0.05$; 与衰弱前期组比较, (2) $P<0.05$

型炎症标志物与衰弱5个组分的相关性,结果显示,NLR与疲劳感($r_s=0.228, P=0.017$)、步速减慢($r_s=0.299, P<0.001$)、低体能($r_s=0.319, P<0.001$)呈正相关,RDW与握力下降($r_s=0.321, P<0.001$)、步速减慢($r_s=0.422, P<0.001$)、低体能($r_s=0.246, P=0.010$)呈正相关,HRR与步速减慢($r_s=-0.230, P=0.025$)、低体能($r_s=-0.299, P=0.003$)呈负相关(表3)。

表3 NLR、RDW、HRR、SII与老年慢性CVD患者衰弱评分及组分的Spearman相关分析结果

Tab.3 Results of Spearman's correlation analysis of NLR, RDW, HRR, and SII with frailty score and components in elderly patients with chronic CVD

衰弱评分及组分	NLR		RDW		HRR		SII	
	r	P	r	P	r	P	r	P
衰弱评分	0.354	<0.001	0.448	<0.001	-0.232	0.024	0.144	0.167
体重减轻	0.035	0.715	0.152	0.112	-0.068	0.513	0.069	0.510
疲劳感	0.228	0.017	0.156	0.104	0.105	0.312	0.106	0.308
握力下降	0.177	0.064	0.321	<0.001	-0.186	0.073	0.030	0.774
步速减慢	0.299	<0.001	0.422	<0.001	-0.230	0.025	0.121	0.247
低体能	0.319	<0.001	0.246	0.010	-0.299	0.003	0.059	0.572

CVD. 心血管疾病; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; RDW. 红细胞分布宽度; HRR. 血红蛋白与红细胞分布宽度比值; SII. 系统免疫炎症指数

2.4 老年慢性CVD患者合并衰弱的多元logistic回归分析 以衰弱程度为因变量(赋值:无衰弱=0,衰弱前期=1,衰弱=2),将表1、2中P<0.1的变量作为自

变量纳入多元logistic回归分析(日常生活能力赋值:日常生活功能正常=0,日常生活功能障碍=1;文化程度赋值:小学=0,中学=1,高中及以上=3;其他指标如年龄、MNA-SF、MMSE、ALB、NLR、RDW、HRR、SII均为实测值),结果显示,MNA-SF评分(OR=0.577,95%CI 0.342~0.973)是老年慢性CVD患者发生衰弱前期的独立保护因素(P<0.05),NLR(OR=7.866,95%CI 1.101~56.185)是老年慢性CVD患者发生衰弱的独立危险因素(P<0.05),HRR(OR=0.344,95%CI 0.120~0.983)、MNA-SF评分(OR=0.292,95%CI 0.146~0.580)是老年慢性CVD患者发生衰弱的独立保护因素(P<0.05)(表4)。

2.5 NLR、HRR对老年慢性CVD患者发生衰弱的诊断价值 ROC曲线分析显示,NLR和HRR预测价值均较高(图1)。其中,NLR的AUC为0.778(95%CI 0.607~0.821),最佳截断值为2.50,敏感度为65.0%,特异度为84.3%。HRR的AUC为0.749(95%CI 0.654~0.845),最佳截断值为9.26,敏感度为70.0%,特异度为70.0%。

3 讨论

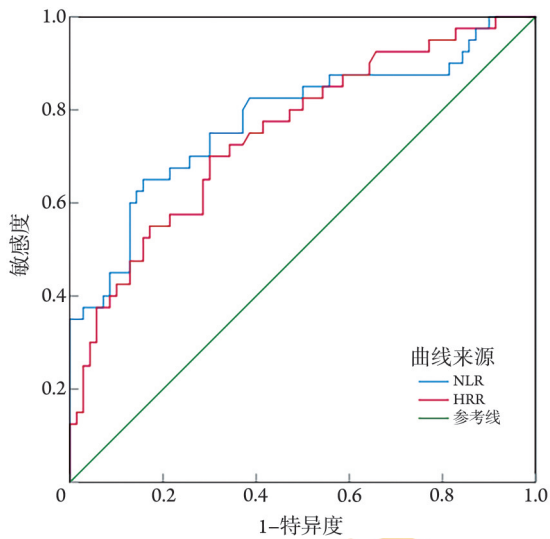
衰弱不等同于残疾,而是正常衰老过程的一种极端结果,影响着全球13.6%的老年人,与住院时间延长、抑郁、生活质量下降等众多不良结局密切相关^[12]。在老年人群中,CVD与衰弱因存在共同的危险因素(如吸烟和久坐的生活方式)而经常共存伴发。

表4 老年慢性CVD患者衰弱程度危险因素的多元logistic回归分析

Tab.4 Multiple logistic regression analysis of risk factors for frailty in elderly patients with chronic CVD

变量	衰弱前期			衰弱		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
年龄	1.038	0.960~1.121	0.351	0.975	0.841~1.129	0.733
ALB	0.959	0.794~1.158	0.662	0.800	0.606~1.056	0.116
NLR	1.925	0.436~8.496	0.387	7.866	1.101~56.185	0.040
SII	0.997	0.990~1.004	0.382	0.996	0.987~1.005	0.374
RDW	2.773	0.781~9.848	0.115	2.155	0.425~10.921	0.354
HRR	0.737	0.395~1.376	0.338	0.344	0.120~0.983	0.046
MMSE评分	0.686	0.433~1.085	0.107	0.629	0.373~1.062	0.083
MNA-SF评分	0.577	0.342~0.973	0.039	0.292	0.146~0.580	0.001
IADL						
功能正常	1(参考值)	1(参考值)		1(参考值)	1(参考值)	
功能受损	0.853	0.034~21.524	0.923	0.034	0.001~1.272	0.067
学历						
小学	1(参考值)	1(参考值)		1(参考值)	1(参考值)	
中学	0.159	0.017~1.478	0.106	0.573	0.034~9.763	0.701
高中及以上	1.163	0.135~10.050	0.891	3.488	0.223~54.639	0.374

CVD. 心血管疾病; ALB. 白蛋白; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; SII. 系统免疫炎症指数; RDW. 红细胞分布宽度; HRR. 血红蛋白与红细胞分布宽度比值; MMSE. 简易智力状态检查量表; MNA-SF. 微型营养评估量表; IADL. 使用器械日常生活能力量表



CVD. 心血管疾病; NLR. 中性粒细胞与淋巴细胞比值; HRR. 血红蛋白与红细胞分布宽度比值

图1 NLR、HRR对老年慢性CVD患者衰弱的诊断价值

Fig. 1 Diagnostic value of NLR and HRR for debilitation in elderly chronic CVD

一项流行病学研究显示,在 ≥ 62 岁的老年CVD患者中,衰弱的发生率可达43%,而在未合并CVD的老年人群中,衰弱的发生率仅为10.7%^[13]。因此,早期识别合并衰弱的老年慢性CVD患者并及时给予更为恰当的个体化治疗,可有效改善其临床预后。目前临床上的衰弱诊断工具以基于累积缺陷法构成的衰弱表型或衰弱指数(frailty index, FI)等量表为主,然而Fried量表需测定握力及步速,并不适用于CVD急性发作的患者。FI由躯体、功能、社会、心理等多维变量构成,可从多领域评估衰弱,但由于涉及的变量较多,限制了其在临床的应用。因此,寻找更为有效、简便易行的生物标志物具有重要意义。

NLR、SII、RDW、HRR为基于血常规的检测指标,是由外周血中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、PLT、HR比值所构建的新型炎症指标,可减少脱水、补液和血液标本处理所造成的影响^[14-15]。Wang等^[16]探讨了维持性血液透析(MHD)患者NLR和PLR与预后的相关性,结果显示二者为MHD患者发生衰弱的独立危险因素,且NLR和PLR高水平组患者的3年生存率较低。2007—2018年的一项全国健康与营养检查调查数据(NHANES)的横断面研究发现,SII与衰弱呈正相关^[17]。本研究回顾性收集110例中位年龄为88.0岁的慢性CVD患者,也发现合并衰弱的慢性CVD患者NLR、SII、RDW高于未合并衰弱者,HRR低于未合并衰弱者,但通过多因素logistic回归分析排除营养水平、认知功能、生活能力及年龄等混杂因素的干扰后发现,仅NLR、HRR为老年慢性CVD患者发生衰弱的独立危险因素,与既往研究结

果并不一致^[18-19],可能与采用的衰弱诊断量表不同有关。未来可基于同一研究使用多种衰弱诊断工具,分别分析其与衰弱的关系。

HRR通过计算HB与RDW的比值可得,最初由Sun等^[20]提出用于食管鳞状细胞癌远期预后的预测。HRR降低可能是由于低HB或高RDW引起的。众所周知,低HB预示着贫血状态,红细胞的携氧能力降低,导致组织缺氧,进而引发包括有氧能力降低、肌肉力量下降、认知障碍和疲劳加剧等不良结果,进而增加老年人的衰弱风险。西班牙的一项研究表明,与衰弱前期(16.6%)和健康组(6%)的受试者相比,衰弱组的贫血患病率(29.6%)明显增高^[21]。此外,一项包含19项研究的荟萃分析显示,患有贫血的老年人衰弱风险增加2倍以上^[22]。RDW作为血常规中反映红细胞异质性的重要参数,既往多用于贫血病因的鉴别诊断,如叶酸或维生素B₁₂缺乏的贫血患者常出现RDW水平升高。此外,近年来越来越多的研究指出,RDW与肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、C反应蛋白、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症因子明显相关^[23-24]。慢性炎症作为导致衰弱的潜在病因之一,可通过活化巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞分泌的促炎因子TNF- α 提高鞘磷脂酶的活性,使红细胞膜的鞘磷脂分解,从而导致红细胞外膜和细胞骨架改变,影响红细胞功能和寿命并使细胞体积发生改变。其次,促红细胞生成素在红细胞成熟过程中发挥着重要作用,而TNF- α 可抑制促红细胞生成素的合成或活性^[25],下调促红细胞生成素受体的表达^[26],导致体积更大的、未成熟的网织红细胞进入循环而引起RDW升高。

NLR由中性粒细胞与淋巴细胞两种白细胞亚型构成。Fernández-Garrido等^[27]发现,淋巴细胞计数与衰弱单一指标如低体力活动或握力呈负相关。Byrne等^[28]发现,采用FI量表诊断的老年住院共病衰弱患者的NEU明显高于健康人群。以上研究均提示NLR可能与衰弱的发生密切相关,考虑原因如下:随着年龄的增长,中性粒细胞趋化能力降低,由其产生的氧化代谢物和细胞因子可对肌肉等器官系统造成持续性氧化损伤,引发肌细胞凋亡及肌纤维丢失;此外,中性粒细胞可产生并释放IL-6,进而抑制胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)介导的合成代谢,而IGF-1在肌肉再生和维持肌肉完整性及蛋白质合成方面发挥着重要作用,该因子含量减少会导致肌肉力量受损^[29]、蛋白质合成下降^[30],进而引发衰弱。因此,老年CVD患者应高度警惕衰弱的发生,并建议早期予以心脏康复、营养干预、运动训练等综合治疗措施,以改善其远期预后。

综上所述, 本研究结果显示, 基于血常规的新型炎症标志物 NLR 及 HRR 是老年慢性 CVD 患者合并衰弱的独立危险因素, 对老年慢性 CVD 合并衰弱的早期诊断具有较高的价值。但本研究仍存在一定的局限性: (1) 为单中心、横断面研究, 纳入的病例数量有限; (2) 上述新型炎症指标 NLR、RDW、HRR、SII 仅基于入院 24 h 内首次血常规指标计算所得, 未进行动态观察、重复测量其水平变化。未来可开展多中心、大样本队列研究, 并在纵向研究队列中进行重复测量, 以寻找最佳的临床诊断截点, 获取更为有力的循证医学证据。

【参考文献】

- [1] 《中国老年型糖尿病防治临床指南》编写组. 中国老年 2 型糖尿病防治临床指南(2022 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(1): 2-51.
- [2] 林正霄, 徐朝霞, 陈娟, 等. miR-34a/SIRT1 在重症监护病房获得性衰弱中的作用及其机制[J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(7): 796-803.
- [3] Shrauner W, Lord EM, Nguyen XT, *et al.* Frailty and cardiovascular mortality in more than 3 million US veterans[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(8): 818-826.
- [4] Dodson JA, Hochman JS, Roe MT, *et al.* The association of frailty with in-hospital bleeding among older adults with acute myocardial infarction: insights from the ACTION registry[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(22): 2287-2296.
- [5] Keller K, Kane A, Heinze-Milne S, *et al.* Chronic treatment with the ACE inhibitor enalapril attenuates the development of frailty and differentially modifies pro- and anti-inflammatory cytokines in aging male and female C57BL/6 mice[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019, 74(8): 1149-1157.
- [6] Nishijima TF, Muss HB, Shachar SS, *et al.* Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(10): 971-978.
- [7] Hemond CC, Glanz BI, Bakshi R, *et al.* The neutrophil-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratios are independently associated with neurological disability and brain atrophy in multiple sclerosis[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 23.
- [8] Koren-Hakim T, Weiss A, Hershkovitz A, *et al.* Comparing the adequacy of the MNA-SF, NRS-2002 and MUST nutritional tools in assessing malnutrition in hip fracture operated elderly patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(3): 912.
- [9] Amaral Gomes ES, Ramsey KA, Rojer AGM, *et al.* The association of objectively measured physical activity and sedentary behavior with (instrumental) activities of daily living in community-dwelling older adults: a systematic review[J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16: 1877-1915.
- [10] Downer B, Al Snih S, Howrey BT, *et al.* Combined effects of cognitive impairment and pre-frailty on future frailty and death in older Mexican Americans[J]. *Aging Ment Health*, 2019, 23(10): 1405-1412.
- [11] Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001, 56(3): M146-M156.
- [12] Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, *et al.* Global incidence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8): e198398.
- [13] Wong TY, Massa MS, O'Halloran AM, *et al.* Cardiovascular risk factors and frailty in a cross-sectional study of older people: implications for prevention[J]. *Age Ageing*, 2018, 47(5): 714-720.
- [14] 焦欢, 李龙. 炎性指标与特发性肺间质纤维化并发呼吸衰竭的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(3): 298-303.
- [15] 苏文韬, 吴祖飞, 陈诗, 等. C 反应蛋白/白蛋白比值与其他炎症参数对急诊 PCI 术后院内不良事件的预测价值比较[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(10): 1186-1193.
- [16] Wang J, Huang LJ, Xu MC, *et al.* Study on the clinical implications of NLR and PLR for diagnosing frailty in maintenance hemodialysis patients and their correlations with patient prognosis[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 1267200.
- [17] Zhang HL, Liu XY, Wang XL, *et al.* Association of two novel systemic inflammatory biomarkers and frailty based on NHANES 2007-2018[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1377408.
- [18] Tang Y, Zhai Y, Song WJ, *et al.* Association between complete blood count-derived inflammatory markers and the risk of frailty and mortality in middle-aged and older adults[J]. *Front Public Health*, 2024, 12: 1427546.
- [19] Alakare J, Kemp K, Strandberg T, *et al.* Red cell distribution width and mortality in older patients with frailty in the emergency department[J]. *BMC Emerg Med*, 2023, 23(1): 24.
- [20] Sun P, Zhang F, Chen C, *et al.* The ratio of hemoglobin to red cell distribution width as a novel prognostic parameter in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study from Southern China[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(27): 42650-42660.
- [21] Esquinas-Requena JL, García-Nogueras I, Hernández-Zegarra P, *et al.* Anemia and frailty in older adults from Spain. The FRADEA Study[J]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2021, 56(3): 129-135.
- [22] Palmer K, Vetrano DL, Marengoni A, *et al.* The relationship between anaemia and frailty: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *J Nutr Health Aging*, 2018, 22(8): 965-974.
- [23] Hu YF, Shen WH, Pan YS. The prognostic value of red blood cell distribution width for pulmonary infection in elderly patients received abdominal surgery with tracheal intubation and general anesthesia[J]. *J Natl Med Assoc*, 2023, 115(6): 519-527.
- [24] Wang J, He LS, Jin ZY, *et al.* Immune dysfunction-associated elevated RDW, APACHE-II, and SOFA scores were a possible cause of 28-day mortality in sepsis patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2024, 17: 1199-1213.
- [25] Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, *et al.* Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2015, 52(2): 86-105.
- [26] Luo RB, Hu J, Jiang LB, *et al.* Prognostic value of red blood cell distribution width in non-cardiovascular critically or acutely patients: a systematic review[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167000.
- [27] Fernández-Garrido J, Navarro-Martínez R, Buigues-González C, *et al.* The value of neutrophil and lymphocyte count in frail older women[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 54: 35-41.
- [28] Byrne T, Cooke J, McNeela E, *et al.* Circulating angiogenic and senescent T lymphocytes in ageing and frailty[J]. *J Frailty Aging*, 2024, 13(3): 203-212.

[29] van Nieuwpoort IC, Vlot MC, Schaap LA, *et al*. The relationship between serum IGF-1, handgrip strength, physical performance and falls in elderly men and women[J]. *Eur J Endocrinol*, 2018, 179(2): 73-84.

[30] Vassilakos G, Barton ER. Insulin-like growth factor I regulation and its actions in skeletal muscle[J]. *Compr Physiol*, 2018, 9(1): 413-438.

(责任编辑: 张小利)

书 讯

“中华皮肤软组织损伤修复学系列丛书”是“十四五”国家重点图书出版规划项目和2022年度国家出版基金项目,由创伤和组织修复与再生医学首席科学家付小兵院士领衔总主编,并联合国内创伤与创面修复学领域具有重要影响力的65位知名专家担任分卷主编或副主编,以及530余名具有扎实理论功底和丰富创伤和创面治疗经验的专家和中青年技术骨干精心编撰而成。

本丛书共12卷,43篇370章,约1940万字,10 000余幅插图。全面系统介绍了皮肤软组织损伤修复学的基本概念,皮肤软组织损伤修复医学的发展简史,皮肤软组织损伤的流行病学、病因分类及发病机制、病理生理、修复与再生基础、临床应用解剖,临床治疗和修复技术、修复材料与敷料及其研究与进展,各种原因和部位皮肤软组织损伤(创伤与病损等)的临床表现、诊断和急救、修复治疗及并发症的防治,康复、护理与心理。

本丛书理论与实践并重,层次分明、重点突出,图文并茂,内容翔实、规范,概念准确,各种治疗、修复、康复、护理技术方法具体。特别是各分卷正文中附有相关的二维码,通过扫描可以收看(听)到关联的视频和音频、幻灯片等原创数字资源,这些数字资源拓展了文字不易描述的内容,增加了图书的附加价值,使微观事物描述更加形象化,图书内容更加丰富,有利于读者获取更多的知识信息,体现了融媒书特色。

本丛书内容彰显了皮肤软组织损伤修复学理论体系的完整性和创新性,是一部比较全面、系统地展示我国皮肤软组织损伤修复学领域基础研究和临床治疗理论、技术和发展最新成果的具有里程碑意义的大型标志性学术专著,代表了我国目前皮肤软组织损伤修复学领域的学术水平。其科学性、先进性、实用性、权威性,具有很高的社会价值、学术价值和实用价值,是创面修复科、创伤外科、烧伤科、整形外科等相关专业科研人员、临床医护人员以及医学院校高年级学生和研究生的实用工具书和重要参考书。

本丛书为国际16开本,精装,铜版纸全彩印制,由郑州大学出版社于2024年出版发行。

