

炎症因子与住院缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱相关性研究

胡维维, 孙 芳, 彭巧玲, 何 月, 严 斌, 周国庆

【摘要】 目的 缺血性脑卒中高龄患者具有较高的认知衰弱患病率, 其与炎症因子相关性尚不明确。文中探讨白细胞(WBC)计数、白细胞介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)与住院缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱相关性。**方法** 回顾性分析 2018 年 7 月至 2019 年 12 月东部战区总医院 96 例年龄 ≥ 80 岁住院缺血性脑卒中患者的临床资料, 根据 Edmonton 量表、临床痴呆评定量表及简易精神状态检查量表评分, 对患者进行衰弱、认知功能评估并分为认知功能正常组 16 例(16.67%), 认知功能障碍组 15 例(15.62%), 衰弱组 23 例(23.96%), 认知衰弱组 42 例(43.75%)。分析 WBC、IL-6、CRP、PCT 与缺血性脑卒中患者认知衰弱相关性。**结果** 认知衰弱组 IL-6、CRP、PCT 水平显著高于认知功能正常组、认知功能障碍组及衰弱组($P < 0.05$); WBC 水平认知衰弱组高于认知功能正常组及衰弱组($P < 0.05$), 与认知功能障碍组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 调整年龄、性别、糖尿病、高血压、冠心病、清蛋白等因素后, IL-6(OR = 2.160, 95% CI = 0.448 ~ 1.092, $P < 0.05$)、CRP(OR = 3.529, 95% CI = 0.459 ~ 2.064, $P < 0.05$)、PCT(OR = 8.753, 95% CI = 6.628 ~ 57.578, $P < 0.05$)与认知衰弱成正相关, 而 WBC 与认知衰弱无显著相关性($P > 0.05$)。**结论** IL-6、CRP、PCT 为住院缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱的危险因素, 早期血清学指标可作为临床评估指标。

【关键词】 认知衰弱; 缺血性脑卒中; 炎症因子; 高龄; 住院患者**【中图分类号】** R741 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2020)06-0587-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.06.007

Correlation between inflammatory biomarkers and cognitive frailty in hospitalized elderly patients with ischemic stroke

HU Wei-wei, SUN Fang, PENG Qiao-ling, HE Yue, YAN Bin, ZHOU Guo-qing

(Department of Cadre Neurology, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective Elderly patients with ischemic stroke have a higher prevalence of cognitive frailty, and the correlation between them and inflammatory biomarkers is not yet clear. This paper discusses the correlation between white blood cell (WBC) count, interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) and cognitive frailty in hospitalized elderly patients with ischemic stroke. **Methods** 96 hospitalized patients with ischemic stroke aged ≥ 80 years from July 2018 to December 2019 were retrospectively analyzed, patients were assessed for frailty and cognitive according to the Edmonton Scale, the Clinical Dementia Rating (CDR), and the Mini Mental State Examination Scale (MMSE), and were divided into normal cognitive function group ($n = 16$), cognitive impairment group ($n = 15$), frailty group ($n = 23$), and cognitive frailty group ($n = 42$). To analyze the correlation between WBC, IL-6, CRP, PCT and cognitive frailty in patients with ischemic stroke. **Results** The levels of IL-6, CRP, and PCT in

the cognitive frailty group were significantly higher than those in the normal cognitive function group, cognitive impairment group, and frailty group ($P < 0.05$). WBC level of the cognitive frailty group was higher than that of the normal cognitive function group and the frailty group ($P < 0.05$), and there

基金项目: 原总后保健专项科研课题(15BJZ10)

作者单位: 210002 南京, 东部战区总医院(原南京军区南京总医院) 干部神经内科(胡维维、孙 芳、彭巧玲、何 月、严 斌、周国庆)

通信作者: 周国庆, E-mail: emailguoqingzhou@126.com

was no statistically significant difference compared with the cognitive impairment group ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that IL-6, CRP, and PCT were associated with cognitive frailty after adjusting for age, gender, diabetes, hypertension, coronary heart disease and albumin ($P<0.05$), while WBC was not significantly correlated with cognitive frailty ($P>0.05$). **Conclusion** IL-6 (OR = 2.160, 95%CI = 0.448-1.092, $P<0.05$), CRP (OR = 3.529, 95%CI = 0.459-2.064, $P<0.05$), and PCT (OR = 8.753, 95%CI = 6.628-57.578, $P<0.05$) were risk factors for cognitive frailty in hospitalized elderly patients with ischemic stroke, and early serological indicators can be used as clinical evaluation.

[Key words] cognitive frailty; ischemic stroke; inflammatory biomarkers; elderly; inpatients

0 引 言

衰弱是一种与年龄相关的多维度老年综合征,其特征表现为生理储备能力下降及对外界抵抗力降低,增加跌倒、住院、残疾和死亡等不良事件的发生^[1-2]。国内一项关于衰弱流行病学研究显示衰弱在 80 岁以上的老年人群中非常普遍^[3]。衰弱和认知功能障碍在老年人中常相伴发生,其发病率都随着年龄增加而增长^[1]。缺血性脑卒中在高龄患者中较为常见,具有较高的患病率、复发率、致残率及致死率。相关研究显示衰弱可作为缺血性脑卒中后早期死亡的独立预测因子^[4],脑卒中后 3 年内 79.1% 患者患有认知功能障碍^[5]。缺血性脑卒中患者具有较高的衰弱及认知功能障碍的患病率^[5-6]。认知衰弱,国际共识小组(国际营养与衰老学会和国际老年病学学会)在 2013 年提出,在排除阿尔茨海默病痴呆(Alzheimer's disease, AD)或其他痴呆症的情况下,由身体衰弱和轻度认知功能障碍[临床痴呆评定(Clinical Dementia Rating, CDR)为 0.5 分]共同发生的总称^[7]。认知衰弱与单独的衰弱或认知障碍相比,能更好地评估及预测患者不良对照结局的风险^[8]。大多数脑卒中患者入院时合并神经功能障碍,无法完善量表评估,相关研究显示炎症因子与衰弱相关但是否作为衰弱独立预测因子,结论尚不一致且炎症因子与缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱相关性研究较少。本研究回顾性分析住院缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱,与血清炎症因子白细胞(WBC)计数、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)相关性,为临床早期评估住院缺血性脑卒中高龄患者的认知衰弱提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 7 月至 2019 年 12 月在东部战区总医院干部神经内科住院的 96 例缺血性脑卒中患者资料,其中男 79 例,女 17 例,平均年龄(88.08 ± 3.58)岁。纳入标准:①缺血性脑卒中诊断均符合《急性缺血性脑卒中治疗指南 2018》标准^[9];②年龄 ≥ 80 岁,无性别、民族、区域限制;③患者入院时改良的 Rankin 量表(modified rankin scale, mRS)评分 ≤ 3 ;④入院 24 h 内已完成 Edmonton 量表、临床痴呆评定量表(CDR 量表)及简易精神状态检查量表(MMSE 量表)测评。排除标准:①入院时合并感染的患者;②诊断痴呆患者;③头颅 CT 或 MR 提示脑白质病变患者;④焦虑抑郁患者;⑤病情危重、肿瘤终末期患者等。

1.2 方法 收集患者一般临床资料,包括性别、年龄、身高、体重、文化程度,合并疾病(糖尿病、高血压、冠心病),入院 24 h 内血检测指标,包括 WBC 计数、IL-6、CRP、PCT、清蛋白(ALB)等。

1.3 衰弱状态评估 采用 Edmonton 量表,包括 9 个维度即认知能力、基础对照状况、独立性、社会支持、药物使用、营养、情绪、控制力、功能表现,总分 0~17 分,0~4 分无衰弱,5~6 表现脆弱,7~8 分轻度衰弱,9~10 分中度衰弱,11~17 分重度衰弱。

1.4 认知功能评估 采用 CDR 和 MMSE 评估患者认知功能;CDR 包括记忆力、定向力、判断力与解决问题能力、社会交往能力、家庭与爱好及独立生活自理能力。CDR0 表示无痴呆,CDR0.5 可疑痴呆,CDR1 轻度痴呆,CDR2 中度痴呆,CDR3 重度痴呆。MMSE 总分 30 分,文盲患者 MMSE <17 分、受教育 1~6 年患者 MMSE <20 分及受教育 7 年及以上的患者 MMSE <24 分的为痴呆,24 \leq MMSE <27 为认知功能障碍。

1.5 认知衰弱状态评估及分组 根据衰弱及认知

功能障碍评估:Edmonton 评分 ≤ 6 且 MMSE ≥ 27 为认知功能正常组、Edmonton 评分 ≤ 6 且 $24 \leq \text{MMSE} < 27$ 为认知功能障碍组、Edmonton 评分 > 6 且 MMSE ≥ 27 为衰弱组、Edmonton 评分 > 6 且 CDR0.5 、 $24 \leq \text{MMSE} < 27$ 为认知衰弱组。其中认知功能正常组 16 例(16.67%),认知功能障碍组 15 例(15.62%),衰弱组 23 例(23.96%),认知衰弱组 42 例(43.75%)。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行分析。计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间的符合正态分布及方差齐性采用 one-way ANOVA 分析,两两比较采用 LSD 检验,多组间不符合正态分布或方差齐性采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。Logistic 回归分析用于评估各炎症因子与认知衰弱之间的相关性,其中 Model1 采取 Logistic 回归分析在未调整年龄、性别、糖尿病、高血压、冠心病、清蛋白等因素下,WBC、IL-6、CRP、PCT 与认知衰弱的关系;Model2 使用 Logistic 回归分析在调整年龄、性别、糖尿病、高血压、冠心病、清蛋白等因素后,WBC、IL-6、CRP、PCT 与认知衰弱的关系。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者临床资料比较 纳入人群中认知衰弱患者占 43.75%,各组间年龄、性别、WBC、IL-6、CRP、PCT、清蛋白水平、MMSE 评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。认知衰弱组 IL-6、CRP、PCT 水平

显著高于认知功能正常组、认知功能障碍组、衰弱组($P < 0.05$);WBC 水平认知衰弱组显著高于认知功能正常组、衰弱组($P < 0.05$),与认知功能障碍组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。衰弱组 WBC、IL-6、CRP、PCT 水平与认知功能障碍组、认知功能正常组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。认知功能障碍组 IL-6、CRP、PCT 水平与认知功能正常组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而认知功能障碍组 WBC 水平显著高于认知功能正常组($P < 0.05$)。认知衰弱组糖尿病、高血压、冠心病患病率高于认知功能正常组、认知功能障碍组及衰弱组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 炎症相关因子与缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱的 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析显示,Model1 在未调整年龄、性别、糖尿病、高血压、冠心病、清蛋白等相关因素时,IL-6($\text{OR} = 2.166$, 95%CI=0.389~1.157, $P < 0.05$)、CRP($\text{OR} = 6.353$, 95%CI=0.636~3.062, $P < 0.05$)、PCT($\text{OR} = 1.533$, 95%CI=0.417~60.305, $P < 0.05$)与认知衰弱相关,WBC 与认知衰弱无显著相关($P > 0.05$);Model2 在对年龄、性别、糖尿病、高血压、冠心病、清蛋白进行调整后,WBC 与认知衰弱无显著相关($P > 0.05$),而 IL-6($\text{OR} = 2.160$, 95%CI=0.448~1.092, $P < 0.05$)、CRP($\text{OR} = 3.529$, 95%CI=0.459~2.064, $P < 0.05$)、PCT($\text{OR} = 8.753$, 95%CI=6.628~57.578, $P < 0.05$)与认知衰弱显著相关。见表 2。

表 1 各组缺血性脑卒中高龄患者临床资料比较

变量	认知功能正常组 ($n = 16$)	认知功能障碍组 ($n = 15$)	衰弱组 ($n = 23$)	认知衰弱组 ($n = 42$)	P 值
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	85.88 \pm 3.91	87.60 \pm 2.64	87.39 \pm 3.01	89.48 \pm 3.56	0.003
男性[$n(\%)$]	10(62.5)	13(86.7)	17(73.9)	39(92.9)	0.034
糖尿病[$n(\%)$]	4(25.0)	5(33.3)	8(34.8)	17(40.5)	0.730
高血压[$n(\%)$]	9(56.3)	12(80.0)	15(65.2)	35(83.3)	0.133
冠心病[$n(\%)$]	7(43.8)	9(60.0)	15(65.2)	30(71.4)	0.268
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	4.52 \pm 1.21***	5.58 \pm 1.29#	5.06 \pm 0.96**	5.88 \pm 1.28	0.001
IL-6($\bar{x} \pm s$, ng/L)	2.68 \pm 1.22***	3.03 \pm 0.90***	3.55 \pm 1.43***	5.32 \pm 1.68	0.000
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	0.41 \pm 0.35**	0.57 \pm 0.415**	0.68 \pm 0.485**	1.41 \pm 1.37	0.001
PCT($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.027 \pm 0.014**	0.030 \pm 0.015**	0.036 \pm 0.018*	0.045 \pm 0.021	0.002
ALB($\bar{x} \pm s$, g/L)	38.93 \pm 2.20	38.90 \pm 1.71	36.96 \pm 2.06	35.74 \pm 3.33	0.000
MMSE($\bar{x} \pm s$, 分)	27.31 \pm 0.87	25.20 \pm 1.21	27.26 \pm 0.45	24.71 \pm 0.86	0.000

注:与认知衰弱组比较,* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$;与认知功能正常组比较,# $P < 0.05$

表 2 炎症因子与缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱 Logistic 回归分析

炎症因子	Model1				Model2			
	β	SE	OR(95%CI)	P 值	β	SE	OR(95% CI)	P 值
WBC	0.344	0.238	1.411(-0.122~0.809)	0.148	0.133	0.193	1.142(-0.245~0.511)	0.490
IL-6	0.773	0.196	2.166(0.389~1.157)	0.000	0.770	0.164	2.160(0.448~1.092)	0.000
CRP	1.849	0.619	6.353(0.636~3.062)	0.003	1.261	0.409	3.529(0.459~2.064)	0.002
PCT	30.361	15.278	1.533(0.417~60.305)	0.047	32.103	12.998	8.753(6.628~57.578)	0.014

Model1:未调整年龄、性别、糖尿病、高血压、冠心病、清蛋白等因素;Model2:调整年龄、性别、糖尿病、高血压、冠心病、清蛋白、WBC 等因素

3 讨 论

衰弱的发展过程是动态的、可逆的,可好转或恶化,对衰弱老年人进行有效的干预,可以减少不良结局的发生。认知衰弱被认为是衰弱的亚型^[10]。Ruan 等^[11]提出了两种认知衰弱的亚型即可逆的认知衰弱和潜在的可逆性认知衰弱。可逆认知衰弱指主观认知衰退,CDR 评分<0.5,在认知测试中表现正常;潜在的可逆性认知衰弱指轻度认知障碍,CDR 评分为 0.5。研究表明^[12]认知衰弱比两个单独的成分即衰弱或认知功能障碍更能预测功能性残疾、低生活质量和死亡率等不良对照结果,并已成为对照老龄化的新目标。

衰弱的评估与筛查目前在国内外尚无统一的标准,Fried 衰弱表型及衰弱指数研究较多,但无汉化,且缺血性脑卒中患者多伴有神经功能障碍,对 Fried 量表中握力及步速检测存在偏倚。Edmonton 量表 2006 年由加拿大埃德蒙顿的艾伯塔教授 Rolfson 等研发,在中国进行汉化,并对中文版 Edmonton 量表进行信效度研究,结果显示中文版的 Edmonton 量表包含 11 个条目 9 个维度,Cronbach α 系数为 0.780,具有良好的信效度,适合于中国老年人衰弱的评估^[13]。本研究采用 Edmonton 量表、CDR 量表、MMSE 量表对住院缺血性脑卒中高龄患者进行认知衰弱评估,住院患者认知衰弱患病率高达 43.75%;Sugimoto 等^[14]在社区调研显示,认知衰弱的患病率为 1.0%~1.8%,住院患者呈上升趋势,并认为认知衰弱患者更容易出现不良对照后果,包括残疾、生活质量低下和死亡。

相关研究报告糖尿病、高血压、冠心病等慢性疾病与认知衰弱相关^[15-16],与本研究结果相一致,即认知衰弱组糖尿病、高血压、冠心病患病率高于认知功能正常组、认知功能障碍组及衰弱组。Fear^[17]认为营养不良可增加衰弱风险,通过改善

营养状态可降低衰弱风险,本研究结果也显示认知衰弱组清蛋白水平显著低于其他 3 组,提前对患者营养状态进行干预,有助于改善衰弱状态,从而减少不良结局发生。

炎症因子是引起衰弱及认知衰弱可能的机制之一,可能通过促进蛋白质降解而直接影响衰弱,或通过影响重要的代谢信号传导途径间接影响衰弱^[18-19]。白细胞计数是反应炎症指标之一,但目前研究较多的是 IL-6 与 CRP。IL-6 是一种前炎性细胞因子,在各种组织中表达及在损伤部位释放,并通过血液到达肝,在肝中诱导急性期蛋白的产生 CRP^[20]。CRP 是另一种炎症标志物,Hammami 等^[21]对住院老人衰弱相关性进行研究,结果表明 CRP 与衰弱相关($r=0.28, P<0.01$)。Hsu 等^[22]对社区 75 岁以上男性进行炎症因子与衰弱的横断面研究,在未调整相关因素及调整年龄等多因素后分析,结果显示 IL-6 与衰弱相关。Soysal 等^[18]对老年患者炎症因子与衰弱分析中,对横向研究进行荟萃分析显示 IL-6、CRP 水平与衰弱相关,而对纵向研究进行荟萃分析,结果却显示 IL-6(OR=1.19,95%CI:0.87~1.62)和 CRP(OR=1.06,95%CI:0.78~1.44)水平与衰弱无关。Yang 等^[23]在中国老年住院患者中也未发现衰弱与 IL-6、CRP 相关,并认为 PCT 可能是衰弱的一种新型炎症标志物。PCT 是细菌感染的标志之一,相关研究表明非感染患者的 PCT 水平与衰弱相关,而不是 IL-6 或 CRP。本研究显示衰弱组 WBC、IL-6、CRP、PCT 水平与认知功能正常组无显著差异。而认知衰弱组 IL-6、CRP、PCT 水平显著高于认知功能正常组、认知功能障碍组、衰弱组。WBC 水平认知衰弱组高于认知功能正常组、衰弱组,与认知功能障碍组无显著差异。回归分析显示 WBC 水平与缺血性脑卒中患者认知衰弱无显著相关,IL-6、CRP、PCT 水平与缺血性脑卒中患者认知衰弱显著相关。与 Liu 等^[24]研究 IL-6

水平的升高与认知衰弱无明显相关性并不一致。

综上所述,炎症因子(IL-6、CRP、PCT)可作为缺血性脑卒中高龄患者认知衰弱危险因素,对于缺血性脑卒中高龄患者合并运动、言语等障碍,不能完成量表评估,早期血清学指标可作为临床评估指标。早发现、早干预可减少不良结果的发生。本研究不足之处:横断面研究,样本量较少,患者均为高教育水平。须进一步扩大样本量、纳入不同教育水平患者、进行纵向研究。

【参考文献】

- [1] Clegg A, Young J, Iliffe S, *et al.* Frailty in elderly people[J]. *Lancet*, 2013,381(9868):752-762.
- [2] Cunha AIL, Veronese N, de Melo Borges S, *et al.* Frailty as a predictor of adverse outcomes in hospitalized older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 56:100960.
- [3] Chang CI, Chan DC, Kuo KN, *et al.* Prevalence and correlates of geriatric frailty in a northern Taiwan community[J]. *J Formos Med Assoc*, 2011,110(4):247-257.
- [4] Evans NR, Wall J, To B, *et al.* Clinical frailty independently predicts early mortality after ischaemic stroke[J]. *Age Ageing*, 2020,49(4):588-591.
- [5] Sensenbrenner B, Rouaud O, Graule-Petot A, *et al.* High Prevalence of Social Cognition Disorders and Mild Cognitive Impairment Long Term After Stroke[J]. *Alzheimer Dis Assoc*, 2020,34(1):72-78.
- [6] Palmer K, Vetrano DL, Padua L, *et al.* Frailty Syndromes in Persons With Cerebrovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Neurol*, 2019,10:1255.
- [7] Kelaidditi E, Cesari M, Canevelli M, *et al.* Cognitive frailty: rational and definition from an (I. A. N. A. /I. A. G. G.) international consensus group[J]. *J Nutr Health Aging*, 2013,17(9):726-734.
- [8] Kallenberg MH, Kleinveld HA, Dekker FW, *et al.* Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD-A Systematic Review[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016,11(9):1624-1639.
- [9] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018,51(9):666-682.
- [10] Canevelli M, Cesari M. Cognitive frailty: what is still missing?[J] *J Nutr Health Aging*, 2015,19(3):273-275.
- [11] Ruan Q, Yu Z, Chen M, *et al.* Cognitive frailty, a novel target for the prevention of elderly dependency[J]. *Ageing Res Rev*, 2015,20:1-10.
- [12] Cano A. Cognitive frailty, a new target for healthy ageing[J]. *Maturitas*, 2015,82(2):139-140.
- [13] 杨柳, 鲍立华, 周全, 等. 中文版 Edmonton 虚弱评估量表的信效度研究[J]. *国际老年医学杂志*, 2016, 37(3):135-137.
- [14] Sugimoto T, Sakurai T, Ono R, *et al.* Epidemiological and clinical significance of cognitive frailty: A mini review[J]. *Ageing Res Rev*, 2018,44:1-7.
- [15] Kim H, Awata S, Watanabe Y, *et al.* Cognitive frailty in community-dwelling older Japanese people: Prevalence and its association with falls[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019,19(7):647-653.
- [16] 王瑾, 商清, 刘蕊, 等. 脑血管反应性降低与高血压认知功能减退的相关性研究[J]. *医学研究生学报*, 2016, 19(12):1260-1264.
- [17] Fear C. Nutrition and frailty: Current knowledge[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019;95:109703.
- [18] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, *et al.* Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ageing Res Rev*, 2016,31:1-8.
- [19] 段姣, 田蜜, 李伟彦, 等. 神经炎症与围术期神经认知障碍的研究进展[J]. *东南国防医药*, 2020,22(2):188-192.
- [20] Cardoso AL, Fernandes A, Aguilar-Pimentel JA, *et al.* Towards frailty biomarkers: Candidates from genes and pathways regulated in aging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2018, 47:214-277.
- [21] Hammami S, Zarrouk A, Piron C, *et al.* Prevalence and factors associated with frailty in hospitalized older patients[J]. *BMC Geriatr*, 2020,20(1):144.
- [22] Hsu B, Hirani V, Cumming RG, *et al.* Cross-Sectional and Longitudinal Relationships Between Inflammatory Biomarkers and Frailty in Community-dwelling Older Men: The Concord Health and Ageing in Men Project[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2019,74(6):835-841.
- [23] Yang Y, Hao Q, Flaherty JH, *et al.* Comparison of procalcitonin, a potentially new inflammatory biomarker of frailty, to interleukin-6 and C-reactive protein among older Chinese hospitalized patients[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018,30(12):1459-1464.
- [24] Liu Z, Hsu FC, Trombetti A, *et al.* Effect of 24-month physical activity on cognitive frailty and the role of inflammation: the LIFE randomized clinical trial[J]. *BMC Med*, 2018,16(1):185-194.

(收稿日期:2020-06-28; 修回日期:2020-07-19)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕莹烽)