

中国长寿地区 65 岁及以上人群血浆白蛋白及超敏 C 反应蛋白与 5 年全因死亡风险的研究

吕跃斌¹ 周锦辉¹ 段俊² 王蛟男¹ 石婉莹¹ 殷召雪³ 石文惠³ 毛琛⁴ 施小明¹

¹中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所,北京 100021;²安徽医科大学公共卫生学院,合肥 230032;³中国疾病预防控制中心慢性病防治与社区卫生处,北京 102206;⁴南方医科大学公共卫生学院,广州 510515

通信作者:施小明,Email:shixm@chinacdc.cn,电话:010-50930101

【摘要】 目的 探讨 65 岁及以上人群血浆白蛋白及超敏 C 反应蛋白(Hs-CRP)与 5 年全因死亡风险的关系。方法 数据来自中国疾病预防控制中心和北京大学在中国 8 个长寿之乡开展的中国老年健康影响因素跟踪调查(CLHLS)结果,2012 和 2014 年分别进行了两次基线调查,2012 年基线调查对象分别于 2014 和 2017 年进行了两次随访,2014 年基线调查对象于 2017 年进行了随访,最终共计 3 118 名血浆白蛋白、Hs-CRP 和体重指数(BMI)数据完整的 65 岁及以上调查对象纳入本研究,在基线收集调查对象空腹静脉血进行血浆白蛋白和 Hs-CRP 的检测,并收集其生存结局和死亡时间。根据调查对象是否患低白蛋白血症和 Hs-CRP 是否升高将其分 4 组,采用 Cox 比例风险回归模型分析其对死亡风险的影响。结果 3 118 名调查对象中,316 例(10.1%)患有低白蛋白血症,711 名(22.8%) Hs-CRP 升高。经过 10 132 人年的随访,1 212 例死亡。与白蛋白正常组相比,低白蛋白血症者死亡风险升高,HR(95%CI)值为 1.18(1.01~1.38);与 Hs-CRP 正常组相比,Hs-CRP 升高者死亡风险升高,HR(95%CI)值为 1.18(1.04~1.35)。与白蛋白正常且 Hs-CRP 正常组相比,低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常、白蛋白正常且 Hs-CRP 升高、低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高者死亡风险升高,HR(95%CI)值分别为 1.16(1.01~1.34)、1.11(0.91~1.37)和 1.43(1.11~1.83)。结论 低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高增加我国长寿地区老人 5 年死亡风险。

【关键词】 老年人; 白蛋白; 超敏 C 反应蛋白; 死亡风险; 队列研究

基金项目:国家自然科学基金(81872707、81273160)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.010

Association of plasma albumin and hypersensitive C-reactive protein with 5-year all-cause mortality among Chinese older adults aged 65 and older from 8 longevity areas in China

Lyu Yuebin¹, Zhou Jinhui¹, Duan Jun², Wang Jiaonan¹, Shi Wanying¹, Yin Zhaoxue³, Shi Wenhui³, Mao Chen⁴, Shi Xiaoming¹

¹National Institute of Environmental Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China; ²School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; ³Division of Non-Communicable Disease Control and Community Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 102206, China; ⁴School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Shi Xiaoming, Email:shixm@chinacdc.cn, Tel: 0086-10-50930101

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of plasma albumin and hypersensitive C-reactive protein (Hs-CRP) with 5-year all-cause mortality among Chinese older adults aged 65 and older. **Method** Data was collected in 8 longevity areas of the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Survey (CLHLS) study conducted by Chinese Center for Disease Control and Prevention and Peking University at baseline survey in 2012 and 2014, the participants enrolled in 2012 was followed-up in 2014 and 2017, the

participants enrolled in 2014 was followed-up in 2017 only. Finally, 3 118 older adults aged 65 and older with complete information on albumin, Hs-CRP and body mass index (BMI) were included in this study. Plasma samples of older adults were collected for the detection of albumin and Hs-CRP at baseline survey. Survival status and follow-up time was recorded for all participants. All older adults were divided into 4 groups according to the levels of plasma albumin and Hs-CRP, and Cox proportional hazard models were constructed to assess their influence on the risk of all-cause mortality. **Results** Among 3 118 older adults included, the prevalence of hypoalbuminemia was 10.1% (316/3 118), and was 22.8% (711/3 118) for elevated Hs-CRP. During 10 132 person-years of follow-up, 1 212 participants died. Participants with hypoalbuminemia had increased risk of all-cause mortality, with an hazard ratio (*HR*) and 95% confidential interval (*CI*) of 1.18 (1.01–1.38), compared to participants with normal plasma albuminemia; participants with elevated Hs-CRP had increased risk of all-cause mortality, with an *HR* (95%*CI*) of 1.18 (1.04–1.35), compared to participants with normal plasma Hs-CRP. Participants with normal plasma albumin and elevated Hs-CRP, with hypoalbuminemia and normal Hs-CRP, with hypoalbuminemia and elevated Hs-CRP also had increased risk of all-cause mortality when compared to those with normal plasma albumin and normal Hs-CRP, the *HR* (95%*CI*) were 1.16 (1.01–1.34), 1.11 (0.91–1.37) and 1.43 (1.11–1.83), respectively. **Conclusion** Hypoalbuminemia and elevated Hs-CRP were responsible for increased risk of 5-year all-cause mortality among Chinese older adults from 8 longevity areas.

【Key words】 Older adults; Albumin; Hypersensitive C-reactive protein; Mortality risk; Cohort studies

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81872707, 81273160)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2019.06.010

血浆白蛋白是人类血浆中最丰富的蛋白,具有重要的生物活性,也可以在一定程度上反映机体的营养状况^[1]。超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP) 是重要的炎症标记物之一,已被多个前瞻性研究证实为心血管疾病的独立危险因素^[2]。研究表明, Hs-CRP 与白蛋白可结合起来反映全身炎症反应及营养状况、可作为预测评估疾病发生发展的特异性指标^[3]。以医院为基础的研究显示,老人白蛋白水平和 Hs-CRP 均与死亡风险密切相关^[4-6],目前国内外缺乏以社区为基础的探索低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高与老人死亡风险关系的研究。本研究基于前瞻性队列研究设计,利用中国老年健康影响因素跟踪调查 (Chinese Longitudinal Health Longevity Survey, CLHLS) 8 个长寿地区的调查数据,探讨老人血浆白蛋白及 Hs-CRP 与 5 年全因死亡风险的关系。

对象与方法

一、对象

数据来自中国疾病预防控制中心和北京大学在中国长寿之乡开展的 CLHLS 研究, 8 个长寿之乡分别为山东省莱州市、河南省商丘市夏邑县、湖北省钟祥市、湖南省怀化市麻阳县、广东省佛山市三水区、广西壮族自治区桂林市永福县、海南省澄迈县和江苏省南通市如东县,具体的研究设计和抽样

方法见文献[7-8]。2012 和 2014 年分别进行了两次基线调查, 2012 年基线调查对象分别于 2014 和 2017 年进行了两次随访, 2014 年基线调查对象于 2017 年进行了随访, 最终共计 3 118 名血浆白蛋白、Hs-CRP 和体重指数 (body mass index, BMI) 数据完整的 65 岁及以上调查对象纳入本研究, 具体纳入排除标准及调查对象的遴选过程见图 1。本研究经北京大学伦理委员会和杜克大学—新加坡国立大学伦理委员会批准 (批号: IRB00001052-13074), 所有调查对象均由本人或家属签署知情同意书。

二、血浆白蛋白及 Hs-CRP 的检测与分组

1. 检测方法: 在基线调查时采集调查对象空腹静脉血 5 ml, 将离心分离出的血浆于 -20 °C 低温保存运送, 在首都医科大学临床检验中心完成生物学指标的检测。采用溴甲酚绿法测定血浆白蛋白, 采用免疫比浊法检测血浆 Hs-CRP^[9-10]。

2. 分组: 根据血浆白蛋白水平的不同, 将调查对象分成白蛋白正常组 (血浆白蛋白 ≥ 35 g/L) 和低白蛋白血症组 (血浆白蛋白 < 35 g/L)^[11]。Hs-CRP > 3 mg/L 判定为 Hs-CRP 升高, ≤ 3 mg/L 为 Hs-CRP 正常^[12]。另外, 根据低蛋白血症和 Hs-CRP 升高情况将调查对象分为白蛋白正常 (血浆白蛋白 ≥ 35 g/L) 且 Hs-CRP 正常 (< 3 mg/L)、低白蛋白血症 (血浆白蛋白 < 35 g/L) 且 Hs-CRP 正常 (< 3.0 mg/L)、白蛋白正常 (血浆白蛋白 ≥ 35 g/L) 且 Hs-CRP 升高

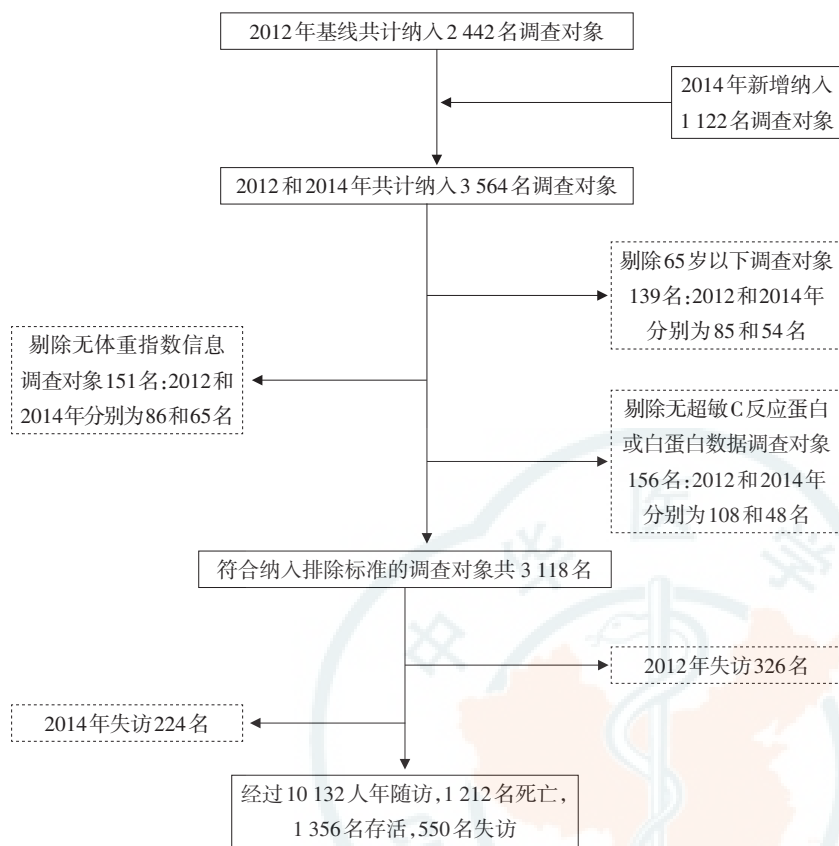


图1 研究对象纳入排除流程图

(≥ 3.0 mg/L)、低白蛋白血症(血浆白蛋白 < 35 g/L)且Hs-CRP升高4组。

三、生存结局及死亡时间收集

在随访过程中确认调查对象的生存结局,对死亡对象家属进行死亡问卷调查,确认对象死亡时间及相关信息,死亡为全死因死亡(含意外死亡)。对无法联系到本人或家属的对象定义为失访。对于死亡对象,生存时间定义为从基线调查时间到死亡时间差;对于存活或失访对象,定义为截尾^[13-14]。

四、相关疾病定义

1. 高血压:收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)或舒张压 ≥ 90 mmHg,或者报告已诊断的高血压^[15]。

2. 糖尿病:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或报告已诊断为糖尿病^[16]。

3. 慢性肾疾病:判定标准为肾小球滤过率 < 60 ml/min和/或存在蛋白尿^[17]。

4. 认知功能受损:基于国际上通用的简易精神状态检查法(mini-mental state examination, MMSE)量表,MMSE评分小于18分定义为认知功能受损。

五、质量控制

在基线调查和随访调查过程中,实行了严格的

质量控制。全部问卷由调查员审核,发现问题者需补充调查,再由国家级或省级项目组进行现场实地督导和随机质量抽查,抽查问卷份数占当地调查总样本数的5%以上。对检测方法、检测过程和实验用品进行质量控制:采用标准方法对血液样品进行检测,制定样品检测作业指导书。实验室统一选用同一品牌和级别的检测用品和试剂,统一制备质量控制样品,经定值后对不同批次的样品进行检测。

六、统计学分析

采用Epidata 3.0进行数据双录入,核对无误后使用SAS 9.4软件进行统计学分析。调查对象年龄、BMI符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析比较4组间差异;采用 χ^2 检验比较4组分类资料的差异。调整年龄、性别、婚姻、教育程度、吸烟、饮酒、BMI,以及患高血压、糖尿病、慢性肾疾病、认知功能受损等混杂因素后,采用Cox比例风险回归模型分析白蛋白、Hs-CRP与5年全因死亡风险的关系。同时,删除在随访过程中收集到的28例意外死亡信息,探索是否对研究结果产生影响。按年龄(65~79和 ≥ 80 岁)和平均BMI水平(20.8 kg/m²)进行分组,分析不同亚组低白蛋白血症合并Hs-CRP升高与死亡风险的关系。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、基本情况

3 118名调查对象年龄为(86.6 \pm 11.6)岁,其中2012年基线纳入的2 160名调查对象的年龄为(86.0 \pm 12.2)岁,男性982名(45.5%);2014年基线纳入的958名调查对象的年龄为(87.8 \pm 10.1)岁,男性410名(42.8%)。4组调查对象婚姻状况、BMI分布,以及是否患高血压、患糖尿病、患慢性肾疾病和认知功能受损差异有统计学意义。见表1。

二、影响调查对象死亡结局的多因素Cox比例风险回归模型分析

1. 白蛋白与Hs-CRP独立影响死亡结局情况:3 118名调查对象中,316例(10.1%)患有低白蛋白

表 1 4 组调查对象的基本情况比较[名(%)]

项目	低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高组 (121 名)	低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常组 (195 名)	白蛋白正常且 Hs-CRP 升高组 (590 名)	白蛋白正常且 Hs-CRP 正常组 (2 212 名)	合计 (3 118 名)	χ^2/F 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	92.1±10.4	93.1±10.4	87.3±11.6	85.5±11.5	86.6±11.6	101.38	<0.001
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	18.7±4.7	19.2±4.7	20.9±4.9	21.0±4.4	20.8±4.6	43.19	<0.001
性别						6.89	0.075
男	52 (43.0)	73 (37.4)	283 (48.0)	984 (44.5)	1 392 (44.6)		
女	69 (57.0)	122 (62.6)	307 (52.0)	1 228 (55.5)	1 726 (55.4)		
教育程度						12.99	0.043
未接受教育	86 (71.1)	129 (66.2)	393 (66.6)	1 417 (64.1)	2 025 (64.9)		
小学	32 (26.4)	58 (29.7)	149 (25.3)	595 (26.9)	834 (26.7)		
初中及以上	3 (2.5)	8 (4.1)	48 (8.1)	200 (9.0)	259 (8.3)		
婚姻状况						38.24	<0.001
有配偶	25 (20.7)	42 (21.5)	211 (35.8)	864 (39.1)	1 142 (36.6)		
无配偶	96 (79.3)	153 (78.5)	379 (64.2)	1 348 (60.9)	1 976 (63.4)		
吸烟状况						4.27	0.640
现在吸烟	14 (11.6)	28 (14.4)	94 (15.9)	349 (15.8)	485 (15.6)		
过去吸烟	7 (5.8)	14 (7.2)	54 (9.2)	189 (8.5)	264 (8.5)		
从不吸烟	100 (82.6)	153 (78.5)	442 (74.9)	1 674 (75.7)	2 369 (76.0)		
饮酒状况						17.72	0.007
现在饮酒	10 (8.3)	22 (11.3)	71 (12.0)	338 (15.3)	441 (14.1)		
过去饮酒	4 (3.3)	17 (8.7)	44 (7.5)	114 (5.2)	179 (5.7)		
从不饮酒	107 (88.4)	156 (80.0)	475 (80.5)	1 760 (79.6)	2 498 (80.1)		
高血压						20.28	<0.001
否	70 (57.9)	110 (56.4)	280 (47.5)	968 (43.8)	1 428 (45.8)		
是	51 (42.1)	85 (43.6)	310 (52.5)	1 244 (56.2)	1 690 (54.2)		
糖尿病						16.18	0.001
否	107 (88.4)	178 (91.3)	518 (87.8)	2 051 (92.7)	2 854 (91.5)		
是	14 (11.6)	17 (8.7)	72 (12.2)	161 (7.3)	2 64 (8.5)		
慢性肾疾病						27.93	<0.001
否	74 (61.2)	124 (63.6)	356 (60.3)	1 565 (70.8)	2 119 (68.0)		
是	47 (38.8)	71 (36.4)	234 (39.7)	647 (29.2)	999 (32.0)		
认知功能受损						93.24	<0.001
否	63 (52.1)	109 (55.9)	443 (75.1)	1 751 (79.2)	2 366 (75.9)		
是	58 (47.9)	86 (44.1)	147 (24.9)	461 (20.8)	752 (24.1)		

注: Hs-CRP: 超敏 C 反应蛋白; BMI: 体重指数; 白蛋白正常: 血浆白蛋白 ≥ 35 g/L; 低白蛋白血症: 血浆白蛋白 < 35 g/L; Hs-CRP 正常: Hs-CRP < 3 mg/L; Hs-CRP 升高: Hs-CRP ≥ 3.0 mg/L; 高血压: 收缩压 ≥ 140 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或舒张压 ≥ 90 mmHg; 糖尿病: 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 或报告已诊断为糖尿病; 慢性肾疾病: 判定标准为肾小球滤过率 < 60 ml/min 和/或存在蛋白尿; 认知功能受损: 基于国际上通用的简易精神状态检查量表, 评分小于 18 分定义为认知功能受损

血症, 711 名 (22.8%) Hs-CRP 升高。经过 10 132 人年的随访, 1 212 例调查对象死亡。在调整混杂因素后, 与白蛋白正常组相比, 低白蛋白血症者风险升高, $HR(95\%CI)$ 值为 1.18(1.01~1.38); 与 Hs-CRP 正常组相比, Hs-CRP 升高者死亡风险升高, $HR(95\%CI)$ 值为 1.18(1.04~1.35)。不同白蛋白水平组和不同 Hs-CRP 水平组死亡率差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)。见表 2。

2. 白蛋白合并 Hs-CRP 合并影响死亡结局情

况: 与白蛋白正常且 Hs-CRP 正常组相比, 低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常、白蛋白正常且 Hs-CRP 升高、低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高者死亡风险升高, 在调整混杂因素后, $HR(95\%CI)$ 值分别为 1.16(1.01~1.34)、1.11(0.91~1.37) 和 1.43(1.11~1.83)。见表 3。

3. 不同年龄、BMI 调查对象及删除意外死亡后敏感性分析结果: (1) 年龄: 65~79 岁组调查对象中, 与白蛋白正常且 Hs-CRP 正常组相比, 低白蛋白

表 2 中国长寿地区 65 岁及以上人群白蛋白与 Hs-CRP 水平对死亡结局的影响(3 118 名)

分组	调查人数	死亡例数	死亡率 (/100 人年)	HR(95%CI)值 ^a
白蛋白水平				
白蛋白水平正常	2 802	1 036	11.14	1.00
低白蛋白血症	316	176	21.08	1.18(1.01~1.38)
Hs-CRP 水平				
Hs-CRP 正常	2 407	897	11.14	1.00
Hs-CRP 升高	711	315	15.13	1.18(1.04~1.35)

注:^a调整了年龄、性别、婚姻、教育程度、吸烟、饮酒、体重指数分布状况,以及患高血压、糖尿病、慢性肾疾病、认知功能受损情况;Hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;白蛋白正常:血浆白蛋白 ≥ 35 g/L;低白蛋白血症:血浆白蛋白 < 35 g/L;Hs-CRP 正常:Hs-CRP < 3 mg/L;Hs-CRP 升高:Hs-CRP ≥ 3.0 mg/L

表 3 中国长寿地区 65 岁及以上人群白蛋白合并 Hs-CRP 对死亡结局的影响(3 118 名)

分组	调查人数	死亡例数	死亡率 (/100 人年)	HR(95%CI)值 ^a
白蛋白正常且 Hs-CRP 正常	2 212	790	10.53	1.00
白蛋白正常且 Hs-CRP 升高	590	246	13.72	1.16(1.01~1.34)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常	195	107	19.61	1.11(0.91~1.37)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高	121	69	23.84	1.43(1.11~1.83)

注:^a调整了年龄、性别、婚姻、教育程度、吸烟、饮酒、体重指数分布状况,以及患高血压、糖尿病、慢性肾疾病、认知功能受损情况;Hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;白蛋白正常:血浆白蛋白 ≥ 35 g/L;低白蛋白血症:血浆白蛋白 < 35 g/L;Hs-CRP 正常:Hs-CRP < 3 mg/L;Hs-CRP 升高:Hs-CRP ≥ 3.0 mg/L

血症且 Hs-CRP 正常、白蛋白正常且 Hs-CRP 升高、低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高者死亡风险升高,HR(95%CI)值分别为 2.00(0.86~4.64)、1.14(0.66~1.94)和 2.19(0.67~7.13),而 80 岁及以上组调查对象中,对应的 HR(95%CI)值分别为 1.08(0.87~1.33)、1.14(0.98~1.32)和 1.39(1.07~1.79)。见表 4。(2)BMI: BMI < 20.8 kg/m² 组调查对象中,与白蛋白正常且 Hs-CRP 正常组相比,低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高者死亡风险升高,HR(95%CI)值为 1.59(1.19~2.12),而 BMI ≥ 20.8 kg/m² 调查对象中,对应的 HR(95%CI)值为 0.98(0.60~1.62)。见表 5。(3)删除 28 例意外死亡信息后,上述研究结果保持稳定,与白蛋白正常且 Hs-CRP 正常组相比,低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常、白蛋白正常且 Hs-CRP 升高、低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高者死亡风险的 HR(95%CI)值分别为 1.17(1.01~1.35)、1.13(0.92~

表 4 中国长寿地区不同年龄组 65 岁及以上人群白蛋白合并 Hs-CRP 对死亡结局的影响(3 118 名)

项目	调查人数	死亡例数	死亡率 (/100 人年)	HR(95%CI)值 ^a
65~79 岁低龄老人 (925 名)				
白蛋白正常且 Hs-CRP 正常	726	69	2.27	1.00
白蛋白正常且 Hs-CRP 升高	157	17	2.80	1.14(0.66~1.94)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常	28	6	5.60	2.00(0.86~4.64)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高	14	3	5.80	2.19(0.67~7.13)
80 岁以上高龄老人 (2 193 名)				
白蛋白正常且 Hs-CRP 正常	1 486	721	16.13	1.00
白蛋白正常且 Hs-CRP 升高	433	229	19.32	1.14(0.98~1.32)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常	167	101	23.14	1.08(0.87~1.33)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高	107	66	27.75	1.39(1.07~1.79)

注:^a调整了年龄、性别、婚姻、教育程度、吸烟、饮酒、体重指数分布状况,以及患高血压、糖尿病、慢性肾疾病、认知功能受损情况;Hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;白蛋白正常:血浆白蛋白 ≥ 35 g/L;低白蛋白血症:血浆白蛋白 < 35 g/L;Hs-CRP 正常:Hs-CRP < 3 mg/L;Hs-CRP 升高:Hs-CRP ≥ 3.0 mg/L

表 5 中国长寿地区不同 BMI 水平 65 岁及以上人群白蛋白合并 Hs-CRP 对死亡结局的影响(3 118 名)

项目	调查人数	死亡例数	死亡率 (/100 人年)	HR(95%CI)值 ^a
BMI < 20.8 kg/m ² (1 611 名)				
白蛋白正常且 Hs-CRP 正常	1 093	487	14.09	1.00
白蛋白正常且 Hs-CRP 升高	305	149	17.62	1.15(0.95~1.38)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常	130	76	22.00	1.04(0.81~1.33)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高	83	52	28.84	1.59(1.19~2.12)
BMI ≥ 20.8 kg/m ² (1 506 名)				
白蛋白正常且 Hs-CRP 正常	1 119	303	7.49	1.00
白蛋白正常且 Hs-CRP 升高	285	97	10.24	1.11(0.87~1.40)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 正常	65	31	15.49	1.33(0.91~1.95)
低白蛋白血症且 Hs-CRP 升高	37	17	15.58	0.98(0.60~1.62)

注:^a调整了年龄、性别、婚姻、教育程度、吸烟、饮酒、BMI 分布状况,以及患高血压、糖尿病、慢性肾疾病、认知功能受损情况;BMI:体重指数;Hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;白蛋白正常:血浆白蛋白 ≥ 35 g/L;低白蛋白血症:血浆白蛋白 < 35 g/L;Hs-CRP 正常:Hs-CRP < 3 mg/L;Hs-CRP 升高:Hs-CRP ≥ 3.0 mg/L

1.38)和 1.43(1.11~1.83)。

讨 论

本研究结果表明,我国 8 个长寿地区老人的低白蛋白血症、Hs-CRP 升高患病率较高;低白蛋白血症、Hs-CRP 升高均增加老人死亡风险,低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高将大幅度增加老人死亡风险。

低白蛋白血症是一种常见的临床综合征,与患者的全身营养状况、物质代谢等密切相关^[18-19]。本研究中的老人低蛋白血症患病率高,可能与以下原因有关:(1)原料不足:老人食欲减退,胃肠道吸收功能下降。(2)合成减少:老人常合并存在多脏器功能下降,白蛋白合成受到抑制。(3)丢失增加:老人常合并多种慢性疾病,白蛋白从尿液中丢失增多^[20]。低白蛋白血症引起老年人死亡风险升高的原因尚不清楚,可能存在以下原因:白蛋白水平下降导致抗体合成的各种酶减少,机体免疫力下降,感染机会增加;白蛋白半衰期约为 14~20 d,低蛋白血症被认为是慢性营养不良-炎症反应综合征的标志^[21];低白蛋白血症通过感染和营养不良进而增加老年人死亡风险^[22-23]。在中老年人中补充外源性白蛋白对于纠正低白蛋白血症或改善临床结果并无益处^[19],老人通过增加膳食蛋白质摄入提升血浆白蛋白,可能改善营养不良、降低死亡风险^[24]。

Hs-CRP 是全身急性炎症反应的标志物,当机体受到组织损伤或者微生物入侵等炎症性刺激时肝细胞开始合成急性期蛋白,Hs-CRP 在炎症开始 48 h 后达到峰值^[25]。前期研究发现 Hs-CRP 水平老年心衰患者的疾病严重程度相关,Hs-CRP 升高增加住院死亡风险^[26];在血液透析患者中也发现 Hs-CRP 是其全因死亡风险的独立预测因子^[9-10]。除了针对患有严重疾病的人群研究外,最近一项针对一般人群的 Meta 分析显示,Hs-CRP 升高可以独立预测全因、心血管和癌症的死亡风险,其风险分别增加 75%、103% 和 25%^[27]。本研究在以社区为基础的老人中发现 Hs-CRP 升高与 5 年死亡风险密切相关,提示 Hs-CRP 不仅仅在患病人群、一般成年人群的健康与死亡风险密切相关。

前期研究将机体炎症反应和营养状况相结合,使用 Hs-CRP 与白蛋白的比值分析白蛋白与 Hs-CRP 的共同作用^[28]。本研究将低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高结合应用于我国老人全因死亡风险的分析,结果显示仅低白蛋白血症或 Hs-CRP 升高

均可使老人 5 年死亡风险升高 18%,而低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高可使老人 5 年死亡风险升高 43%。随着年龄的增加,人群 Hs-CRP 水平及阳性率逐渐增高,白蛋白水平随年龄而下降^[29-30],本研究发现低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高对低龄老人死亡风险影响无统计学意义,在高龄老人中对死亡风险的影响更为显著。BMI 为最常用的评价老人营养状况的指标,与白蛋白和 Hs-CRP 水平均密切相关^[31],本研究发现低白蛋白血症合并 Hs-CRP 升高对死亡风险的作用在低 BMI 水平(<20.8 kg/m²)的老人中更显著,在高 BMI 水平老人中无统计学意义。

本研究具有一定的局限性:Hs-CRP 仅仅在基线测量了一次,可能对研究对象产生错分偏倚;未收集血管紧张素系统抑制剂^[32]、他汀类药物^[33]和噻唑烷二酮^[34]等药物的信息,也可能会引起错分偏倚;死亡信息来自于研究对象家属或村医,可能存在信息偏倚。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chien SC, Chen CY, Leu HB, et al. Association of low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in stable coronary heart disease[J]. Int J Cardiol, 2017, 241: 1-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.04.003.
- [2] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 391(10118): 319-328. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32814-3.
- [3] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance[J]. Ann Intensive Care, 2012, 2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hyperten): S1. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1.
- [4] 于彤彤,宋娇磊,刘双双,等.基于倾向性评分匹配法探讨血清白蛋白对心力衰竭患者院内死亡的影响[J].中华内科杂志, 2015, 54(11): 959-964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.11.012.
- [5] Takata Y, Ansai T, Soh I, et al. Serum albumin levels as an independent predictor of 4-year mortality in a community-dwelling 80-year-old population[J]. Aging Clin Exp Res, 2010, 22(1): 31-35.
- [6] 张冬,陈香美,魏日胞,等.维持性血液透析患者超敏 C-反应蛋白水平与心脑血管事件发生及死亡危险度的相关研究[J].实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(5): 313-315. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3474.2006.05.001.
- [7] Lv YB, Gao X, Yin ZX, et al. Revisiting the association of blood pressure with mortality in oldest old people in China: community based, longitudinal prospective study[J]. BMJ,

- 2018, 361: k2158. DOI: 10.1136/bmj.k2158.
- [8] Lv YB, Liu S, Yin ZX, et al. Associations of Body Mass Index and Waist Circumference with 3-Year All-Cause Mortality Among the Oldest Old: Evidence from a Chinese Community-Based Prospective Cohort Study[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2018, 19(8): 672-678. e4. DOI: 10.1016 / j.jamda.2018.03.015.
- [9] 殷召雪, 王静雷, 吕跃斌, 等. 中国 8 个长寿地区 65 岁及以上老年人群血浆白蛋白水平与认知功能关系的研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2016, 37(10): 1323-1326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.10.001.
- [10] 白雪梅, 于培红, 殷召雪, 等. 中国 8 个长寿地区 40 岁以上人群血清 SOD, MDA 和 hsCRP 水平与高血压、糖尿病的相关研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2016, (1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.01.004.
- [11] 王胜军, 孙霓, 孙晓佳, 等. 老年重症患者低蛋白血症的相关临床指标分析[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(21): 4135-4137. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2011.21.023.
- [12] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. *中华临床免疫和变态反应杂志*, 2011, 5(1): 74-79. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705.2011.01.014.
- [13] 施小明, 吕跃斌, 殷召雪, 等. 中国长寿地区 80 岁以上高龄老人血脂比值与死亡风险的关联研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(7): 594-599. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2016.07.006.
- [14] 吕跃斌, 张娟, 罗杰斯, 等. 中国长寿地区 80 岁及以上高龄老年人生存结局影响因素的队列研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2017, 51(11): 1028-1032. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.11.014.
- [15] 中国老年医学学会高血压分会, 国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心脑血管病防治联盟. 中国老年高血压管理指南 2019[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(2): 81-106. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.02.019.
- [16] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2018)[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(12): 885-893. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.12.003.
- [17] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(10): 589-595. DOI: 10.3760/j.issn: 1001-7097.2006.10.002.
- [18] 王康琪, 吴小燕, 高原. 低蛋白血症对老年急性重症脑梗死患者神经功能及短期预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(23): 5854-5856. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2016.23.035.
- [19] 蔡世荣, 罗凝香, 袁锡裕, 等. 补充白蛋白在胃肠术后早期低蛋白血症中的作用: 前瞻性随机对照研究[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(10): 744-747. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2009.10.011.
- [20] 田昌荣, 申潇竹, 温江涛, 等. 老年人血清白蛋白影响因素初步分析[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2012, 11(1): 36-39. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2012.00010.
- [21] 叶梁, 陈志强. 贫血及低蛋白血症对心衰患者预后的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(24): 6260-6261. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2013.24.088.
- [22] Siddique N, O'Donoghue M, Casey MC, et al. Malnutrition in the elderly and its effects on bone health -A review[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 21: 31-39. DOI: 10.1016/j.clnesp.2017.06.001.
- [23] Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, et al. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(5): 840-846. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01677.x.
- [24] 杨勤兵, 张凌, 穆立芹, 等. 维持性血液透析患者营养评定及营养不良膳食危险因素分析[J]. *中国临床营养杂志*, 2007, 15(6): 359-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2007.06.009.
- [25] Yoon K, Ryu S, Lee J, et al. Higher and increased concentration of hs-CRP within normal range can predict the incidence of metabolic syndrome in healthy men[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(6): 977-983. DOI: 10.1016 / j.dsx.2018.06.008.
- [26] 王燕, 张洋, 丛祥凤, 等. 红细胞分布宽度和高敏 C 反应蛋白对老年心衰患者住院死亡的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(8): 1562-1565. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2012.08.004.
- [27] Choi DH, Park KW, Yang HM, et al. Renal dysfunction and high levels of hsCRP are additively associated with hard endpoints after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 149(2): 174-181. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.01.001.
- [28] Antunovic T, Stefanovic A, Gligorovic BN, et al. Prooxidant-antioxidant balance, hsTnI and hsCRP: mortality prediction in haemodialysis patients, two-year follow-up[J]. *Ren Fail*, 2017, 39(1): 491-499. DOI: 10.1080 / 0886022X.2017.1323645.
- [29] Li Y, Zhong X, Cheng G, et al. Hs-CRP and all-cause, cardiovascular, and cancer mortality risk: A meta-analysis[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 259: 75-82. DOI: 10.1016 / j.atherosclerosis.2017.02.003.
- [30] Hwang JC, Jiang MY, Lu YH, et al. Precedent fluctuation of serum hs-CRP to albumin ratios and mortality risk of clinically stable hemodialysis patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120266. DOI: 10.1371/journal.pone.0120266.
- [31] Rapp-Kesek D, Stähle E, Karlsson TT. Body mass index and albumin in the preoperative evaluation of cardiac surgery patients[J]. *Clin Nutr*, 2004, 23(6): 1398-1404. DOI: 10.1016/j.clnu.2004.06.006.
- [32] Mitrovic V, Klein HH, Krekel N, et al. Influence of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril on high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with documented atherosclerosis[J]. *Z Kardiol*, 2005, 94(5): 336-342. DOI: 10.1007/s00392-005-0222-5.
- [33] Balk EM, Lau J, Goudas LC, et al. Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139(8): 670-682.
- [34] Hanefeld M, Pfützner A, Forst T, et al. Double-blind, randomized, multicentre, and active comparator controlled investigation of the effect of pioglitazone, metformin, and the combination of both on cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes receiving stable basal insulin therapy: the PIOCMB study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10: 65. DOI: 10.1186/1475-2840-10-65.

(收稿日期: 2019-03-29)

(本文编辑: 梁明修)