·老年人共病专栏·

老年稳定型冠心病患者的衰弱评估与预后分析

康 琳[1],朱鸣雷[1],刘晓红[1*],庞海玉[2],朱文玲[3],张抒扬[3]
(中国医学科学院北京协和医院:[1]老年医学科,[2]中心实验室,[3]心内科,北京 100730)

【摘 要】 **目的** 评估稳定型老年冠心病(CAD)患者衰弱的发生情况,分析与衰弱相关的指标,以及研究衰弱对稳定型CAD患者短期预后的影响。**方法** 连续入选2014年12月1日至2015年4月30日期间在北京协和医院心内科及老年医学科门诊就诊的老年患者153例,进行老年综合评估及临床衰弱量表(CFS)评估,运用CAD特异性指数来量化共存基础疾病的影响。随访患者非常规就诊(URV)及全因死亡发生率。**结果** 依据CFS评估结果,将153例患者分为两组:衰弱组(n=69,45.10%)和非衰弱组(n=84,54.90%)。其中,中-重度衰弱患者33例,占21.57%(33/153)。与非衰弱组相比,衰弱组患者的握力和步速显著降低,而炎症指标超敏C-反应蛋白(hs-CRP)和白细胞介素-6(IL-6)显著增高,差异均具有统计学意义(P<0.05)。步速的衰弱诊断界值为:男性0.879 m/s;女性0.870 m/s。握力的衰弱诊断界值为:男性29.85 kg;女性19.50 kg。Cox回归分析显示,CFS评分是稳定型CAD患者URV(HR:3.312;95%CI:1.439~7.621;P=0.005)的独立风险预测因子。**结论** 老年CAD患者衰弱的发生率较高,尤其中-重度衰弱患者需要得到关注。步速和握力均可作为衰弱评估的指标。CFS评分是老年冠心病患者URV的独立风险预测因子。

【关键词】 衰弱;步速;握力;冠心病;非常规就诊
【中图分类号】 R592;R543.3 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.08.138

Frailty assessment and prognostic analysis of stable coronary artery disease in the elderly

KANG Lin[1], ZHU Ming-Lei[1], LIU Xiao-Hong[1*], PANG Hai-Yu[2], ZHU Wen-Ling[3], ZHANG Shu-Yang[3]
([1]Department of Geriatrics, [2]Central Laboratory, [3]Department of Cardiology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the incidence of frailty in elderly patients with stable coronary artery disease (CAD), analyze the related clinical indicators, and determine the effect of frailty on short-term outcomes of the patients. **Methods** Consecutive 153 outpatients aged ≥65 years in the Departments of Geriatrics and Cardiology from December 1, 2014 to April 30, 2015 were recruited in this study. Comprehensive geriatric assessment and clinical frailty scale (CFS) were employed to survey their conditions and frailty. The CAD-specific comorbidity index was used to quantify the effects of the comorbid conditions. Unscheduled return visits (URV) and all-cause mortality were observed during follow-up. **Results** For the 153 patients, 69 (45.10%) were assigned into the frail group, and 84 (54.90%) into the non-frail group according to the results of CFS. The former group also included 33 cases of moderately or severely frailty, accounting for 21.57% (33/153). Grip strength and gait speed were significantly lower, while the serum levels of IL-6 and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were obviously higher in the frail group than in the non-frail group (P<0.05). For frail diagnosis, the cutoff value for hand grip strength was 29.85 kg for men and 19.50 kg for women, and that for usual gait speed was 0.879 m/s for men and 0.870 m/s for women. Cox regression analysis showed that CFS scale was the independent predictive factor for URV risk for stable CAD patients (HR=3.312, 95%CI:1.439-7.621, P=0.005). **Conclusion** Elderly patients with stable CAD have higher incidence of frailty, and special attention should be paid to those with moderate-severe frailty. Gait speed and grip strength can be used as indicators for frailty assessment. CFS score is an independent predictor factor for URV risk of the elderly with stable CAD.

【**Key words**】 frailty; gait speed; grip strength; coronary artery disease; unscheduled return visit

Corresponding author: *LIU Xiao-Hong*, *E-mail*: *xhliu41@medmail.com.cn*

收稿日期:2016-03-15;**修回日期**:2016-05-12
通信作者:刘晓红,E-mail:xhliu41@medmail.com.cn

衰弱(frailty)是一种多维度的老年综合征,反映了机体生理储备的下降及对应激的易损性,会导致严重的不良预后,包括功能残障、生活质量下降、再就诊率和死亡率增加。在现有心血管疾病风险模型的基础上,衰弱评估可以提供额外且有价值的预后判断指标,并帮助临床医师选择对患者更好的治疗方式。但是,在目前我国心血管疾病临床决策和预后判断的过程中,衰弱的概念几乎没有得到重视。本研究拟探讨衰弱在我国老年冠心病(coronary artery disease,CAD)患者中是否可以影响预后以及哪些指标可以帮助临床医师判断患者的衰弱程度,以便为下一步建立适合中国老年患者的衰弱诊断模型及干预性研究积累临床资料。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续入选2014年12月1日至2015年4月30日期间在北京协和医院心内科及老年医学科门诊就诊的老年患者153例,其中男性90例,女性63例。入选标准:(1)年龄≥65岁;(2)自愿参加本研究并签署知情同意书;(3)冠状动脉造影明确有≥1支主要冠状动脉血管狭窄≥50%和/或曾有典型心绞痛症状或既往有明确陈旧心肌梗死病史。(4)近3个月无心肌缺血症状发作。排除标准:(1)患者无法进行交流;(2)临床资料缺失。

1.2 方法

1.2.1 一般情况 详细记录研究对象高血压、糖尿病、严重肾功能不全等基础疾病情况。所有入选患者均在入组当日清晨取空腹静脉血,用免疫荧光法测定超敏C-反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein,hs-CRP),高效液相色谱串联质谱法检测25羟维生素D_3[25-OH-vitamin D_3,25(OH)$VitD_3$]水平,采用Immulite平台碱性磷酸酶系统-酶促化学发光免疫法检测白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)。

1.2.2 老年综合评估 对全部患者在入组当日完成老年综合评估(comprehensive geriatric assessment,CGA)[1]。完成握力检测(被测试者站立,胳膊自然下垂,用优势手用力握紧握力计2次,取最好成绩作为结果,kg)及6 m步速测定(按照平时正常速度从起点静止状态开始行走6 m,秒表记录秒数,m/s)。

1.2.3 衰弱评估 采用Katz法评定日常生活能力(activities of daily living,ADL),Lawton法评定运用工具的日常生活能力(instrumental activities of daily living,IADL)。运用7分制的加拿大健康与老化研究临床衰弱量表(clinical frailty scale,CFS)进行衰弱评估[2],基础疾病严重程度采用CAD特异性指数[3]来评定。

1.2.4 随访 采用门诊或电话随诊的方式,随访患者除规律随诊以外因各种原因就诊的情况,包括严重出血、感染、跌倒/骨折、短暂脑缺血发作(transient ischemic attack,TIA)、其他科室就诊等。详细记录非常规就诊(unscheduled return visit,URV)的时间和具体原因以及全因死亡的时间和疾病。主要终点为URV,合并终点事件包括全因死亡及心血管死亡等。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0软件进行统计分析。计量资料中呈正态分布者采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;呈偏态分布者以中位数(M)和四分位数间距(Q)分别表示数据的集中趋势和离散趋势,两组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率表示,两组间比较采用χ^2检验。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线确定步速及握力的衰弱诊断临界值。对可能影响URV的因素进行Cox回归分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况及老年综合评估结果

依据CFS评估结果,将153例患者分为两组:衰弱组($n=69$)和非衰弱组($n=84$)。其中,中-重度衰弱患者33例,占21.57%(33/153)。与非衰弱组相比,衰弱组患者的握力和步速显著降低,而炎症指标hs-CRP和IL-6显著增高,差异均具有统计学意义($P<0.05$;表1)。

2.2 步速及握力的衰弱诊断界值

以CFS评分作为衰弱判定的标准,根据所有患者的步速及握力分别绘制ROC曲线,以敏感度+特异度达到最大所对应的值作为最佳衰弱诊断界值。分析步速诊断衰弱的ROC曲线,得到曲线下面积为男性0.782,女性0.931,两者比较,差异具有统计学意义($P=0.000$),步速的衰弱诊断界值为:男性0.879 m/s(敏感度为70.6%,特异度为83.7%);女性0.870 m/s(敏感度92.3%,特异度80%)。分析握力诊断衰弱的ROC曲线,曲线下面积为男性0.686,女性0.763,握力的衰弱诊断界值为:男性29.85 kg(敏感度为64.7%,特异度为69.4%);女性19.50 kg(敏感度为80.8%,特异度为65.7%)。

表1 基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups [M(Q_1, Q_3)]

Item	Non-frail group(n=84)	Frail group(n=69)	P value
Gait speed(m/s)	1.0(0.9, 1.1)	0.7(0.5, 0.8)	<0.001
Grip strength(kg)	28.05(21.28, 34.38)	21.60(16.70, 28.95)	<0.001
hs-CRP(mg/L)	0.96(0.54, 1.91)	1.68(0.74, 5.28)	0.003
IL-6(pg/ml)	2.35(2.00, 3.20)	3.80(2.30, 8.90)	<0.001
TNF-α(pg/ml)	8.20(7.53, 11.28)	10.4(7.15, 14.70)	0.176
25(OH)$VitD_3$(mg/L)	12.85(9.23, 21.10)	11.3(7.78, 17.48)	0.204

hs-CRP: high sensitivity C-reactive protein; IL-6: interleukin-6; TNF-α: tumor necrosis factor-α; 25(OH)$VitD_3$: 25(OH) Vitamin D_3

2.3 预后分析

中位随访时间135(92,168)d。随访期间,衰弱组患者发生URV的概率显著高于非衰弱组(P<0.001;表2)。2例死亡者的死因为感染1例,可疑肺栓塞1例。行Cox回归分析,在校正了性别、年龄、基础疾病严重程度(CAD特异性指数)等因素后,结果显示,CFS评分是稳定型CAD患者URV(HR:3.312;95%CI:1.439~7.621;P=0.005)的独立风险预测因子。

表2 两组患者预后情况的比较

Table 2 Comparison of prognosis during follow-up between two groups [n(%)]

Item	Non-frail group (n=84)	Frail group (n=69)	P value
URV	9(10.7)	33(47.8)	<0.001
Death	0(0.0)	2(2.9)	0.116
Fall	3(3.6)	6(8.7)	0.320

URV: unscheduled return visit

3 讨 论

近年来,越来越多的医师开始重视影响老年心血管疾病患者预后的老年综合征因素(如:衰弱)。美国的心血管病研究显示,7%的队列人群符合衰弱的标准[4],衰弱的患者预后更差、疾病恢复更慢[5],跌倒及功能残障风险增加[6],更易受到医源性损害,并且死亡率更高。流行病学研究证实[7],在稳定型CAD、急性冠脉综合征、心力衰竭、接受心脏外科手术及心脏导管治疗的患者中,在调整了年龄及共病的因素后,衰弱仍使死亡的相对风险增加2倍。此外,衰弱还是社区心力衰竭患者急诊就诊率及住院率增加的独立预测因子[8]。2014年美国心脏病学会杂志(Journal of the American College of Cardiology, JACC)的白皮书也用"high-priority theme"来形容衰弱在心血管疾病中的新兴地位[7]。本研究结果也证实,CFS评分是CAD患者死亡和URV的独立风险预测因子。

在现有心血管疾病风险模型的基础上,衰弱可以提供额外且有价值的预后判断指标,并帮助临床医师选择对患者更好的全人管理、个体化治疗模式[9]。日本和韩国在衰弱的临床研究方面均已做出了具有本国人群特点的临床筛查及评估模型[10,11],但我国还没有适合本土人群的衰弱评估标准,很多衰弱指标的诊断界值尚不明确。与各类衰弱评估量表相比,握力和步速均被证明是衡量衰弱与否的独立测量指标[12-14]。因其可信度及操作简单易行、可重复性强得到了广泛的应用。3C(three-city)研究结果显示[13],步速减慢可以高度预测心血管死亡率(HR:2.9)。本研究选择6 m步速测定是基于亚洲肌少症工作组(Asian Working Group for Sarcopenia, AWGS)的评判标准[15],0.8 m/s的步速界值预示着受试者达到了平均预期寿命。而且相对于6 min步行试验,较短的距离也有助于测得老年CAD患者的稳定步速而不至于引起心肺症状。因此,短距离步速测定是粗略但简单的活力指标,可以用来综合判断多器官系统存在的可能影响预后的潜在风险。同时,9项大型前瞻性研究的荟萃分析显示,步速每增加0.1 m/s,生存率可改善10%[16]。

近期,世界著名医学杂志《柳叶刀》,发表了一篇来自17个国家、14万多人参与的大型流行病学研究,结果显示[12]:手掌握力是比血压能更好地预测未来心脏健康风险的指标,握力可能成为评估个体健康和心血管疾病风险的一种简易、经济快捷的分析测试项目,可用作全因死亡、心血管死亡及心血管疾病的危险分层[16]。但握力和步速在中国人群中尚无明确的衰弱诊断界值,因此,本研究试图在稳定型CAD患者中探索其衰弱的诊断界值。结果显示,步速是比握力更好的诊断衰弱的单项指标,尤其在女性患者。根据门诊稳定型CAD患者的步速绘制ROC曲线,证明二者对衰弱的判定有较高的准确性。根据ROC曲线,以约登指数最大,即敏感度+特异度达到最大所对应的值作为诊断界值。步速的衰弱诊断界值为:男性0.879 m/s;女性0.870 m/s,

与AWGS的步速界值基本相符。握力的衰弱诊断界值为:男性29.85 kg;女性19.50 kg,略高于AWGS所制定的握力界值(男性26 kg,女性18 kg)。2011年新英格兰医学杂志已有研究表明[17],增加锻炼和改善营养可以改善患者体能状况及生活质量。未来的干预性研究可聚焦于:肌肉力量的改善是否可改善心血管疾病预后,进而使死亡率下降。

衰弱的生理机制一直存在着争议并且是研究的热点。其可能机制为免疫、激素及内分泌系统的下调,雄激素水平下调及胰岛素抵抗,这些都会分解代谢环境,对肌肉的破坏大于重塑,从而引起肌少症(sarcopenia)。心血管疾病和衰弱的病理过程有很多共性,尤其是炎症标志物(如IL-6、hs-CRP)的参与。TNF-α也是一种参与全身性炎症反应的细胞因子,并且是刺激急性期反应的细胞因子之一。就像免疫细胞和炎症因子对血管壁造成损伤引起动脉粥样硬化一样,他们同样影响了细胞衰老及身体成分,造成衰弱。文献报道:与非衰弱患者相比,hs-CRP、IL-6和TNF-α在衰弱患者均有增高[18],而25(OH)$VitD_3$在衰弱患者中降低[19]。本文研究亦体现了这种趋势,与文献相符,但只有IL-6和hs-CRP的差异在衰弱组与非衰弱组出现了统计学差异($P<0.05$),考虑与样本量有关。

综上所述,对老年CAD患者进行衰弱评估,可以更全面地把握患者基础疾病情况,有助于做出个体化的诊疗决策,制定较为详尽的随诊计划。在真实世界中,老年CAD患者衰弱的患病率较高,尤其中-重度衰弱者,衰弱与其死亡率及URV率等短期预后密切相关,需要得到足够重视。简单、客观、标准的方法能够提供可靠的信息来评估衰弱,有助于制定治疗决策、判断预后。开展多中心研究,建立基于中国人群的衰弱诊断模型,是未来亟待解决的问题之一。

【参考文献】

[1] Kang L, Zhu ML, Liu XH. Standardization and preliminary effect of comprehensive geriatrics assessment for elderly inpatients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2015, 14(2): 84-88. [康 琳, 朱鸣雷, 刘晓红, 等. 住院患者老年综合评估规范及初步效果分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(2): 84-88.]

[2] Rockwood K, Song X, MacKnight C, *et al*. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people[J]. CMAJ, 2005, 173(5): 489-495.

[3] Sachdev M, Sun JL, Tsiatis AA, *et al*. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(4): 576-582.

[4] 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): 146-156.

[5] Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2014, 35(26): 1726-1731.

[6] McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, *et al*. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(2): 135-141.

[7] Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, *et al*. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(8): 747-762.

[8] McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, *et al*. Frailty and healthcare utilization among patients with heart failure in the community[J]. JACC Heart Fail, 2013, 1(2): 135-141.

[9] Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, *et al*. Acute coronary care in the elderly, part Ⅰ: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology[J]. Circulation, 2007, 115(19): 2549-2569.

[10] Yoshida H, Nishi M, Watanabe N. Predictors of frailty development in a general population of older adults in Japan using the Frailty Index for Japanese elderly patients[J]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi, 2012, 49(4): 442-448.

[11] Jung HW, Kim SW, Ahn S, *et al*. Prevalence and outcomes of frailty in Korean elderly population: comparisons of a multidimensional frailty index with two phenotype models[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87958.

[12] Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, *et al*. Prognostic value of grip strength: findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study[J]. Lancet, 2015, 386(9990): 266-273.

[13] Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetiere P, *et al*. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study[J]. BMJ, 2009, 339: b4460.

[14] Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults[J]. J Geriatr Cardiol, 2015, 12(1): 44-56.

[15] Chen LK, Liu LK, Woo J, *et al*. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia[J]. J Am Med Dir Assoc, 2014, 15(2): 95-101.

[16] Studenski S, Perera S, Patel K, *et al*. Gait speed and survival in older adults[J]. JAMA, 2011, 305(1): 50-58.

[17] Villareal DT, Chode S, Parimi N, *et al*. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults[J]. N Engl J Med, 2011, 364(13): 1218-1229.

[18] Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview[J]. Clin Interv Aging, 2014, 9: 433-441.

[19] Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 953241.

(编辑:吕青远)