

· 临床研究 ·

非小细胞肺癌患者衰弱特点及其影响因素

闫沛¹, 张娟², 杨卫华^{3*}, 殷鹏⁴, 王治海¹

(山西省肿瘤医院·中国医学科学院肿瘤医院山西医院·山西医科大学附属肿瘤医院:¹ 药学部,³ 呼吸内科, 太原 030013;

²山西省中医院肾内一科, 太原 030012;⁴ 山西省心血管病医院药学部, 太原 030024)

【摘要】目的 对表皮生长因子受体(EGFR)突变阳性、非鳞状不可手术Ⅲ期非小细胞肺癌(NSCLC)老年患者序贯化放疗后奥希替尼维持治疗和Ⅳ期 NSCLC 老年患者局部立体定向放疗联合奥希替尼维持治疗后的衰弱状况进行评估,并分析其影响因素。**方法** 回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 12 月山西省肿瘤医院收治的 238 例老年Ⅲ~Ⅳ期 EGFR 突变阳性、非鳞状 NSCLC 非手术患者的临床资料,对连续 3 个月奥希替尼靶向维持治疗后的疼痛数字评分(NRS)、深静脉血栓量表(Caprini)、抑郁量表(PHQ-9)、老年 8 项筛查工具(G8)进行评估,并依据 G8 评分将患者分成衰弱组($n=197$)和非衰弱组($n=41$)。采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 t 检验、 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验进行组间比较。采用 logistic 回归分析衰弱的影响因素。**结果** 衰弱组高龄、Caprini 评分高危及以上、共病患者比例高于非衰弱组;合并静脉血栓栓塞(VTE)患者比例低于非衰弱组;抑郁评分、NRS 评分、胱抑素 C 水平高于非衰弱组;G8 评分低于非衰弱组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。logistic 回归分析显示,年龄($OR=1.395, 95\%CI 1.133\sim 1.717$)、抑郁($OR=1.525, 95\%CI 1.290\sim 1.803$)、疼痛($OR=7.908, 95\%CI 2.301\sim 27.181$)、共病($OR=5.490, 95\%CI 1.181\sim 25.522$)、合并 VTE($OR=7.530, 95\%CI 1.022\sim 55.501$)及胱抑素 C($OR=1.215, 95\%CI 1.084\sim 1.361$)是老年不可手术Ⅲ~Ⅳ期 EGFR 突变阳性 NSCLC 患者衰弱的危险因素。**结论** EGFR 突变阳性非鳞状不可手术Ⅲ~Ⅳ期 NSCLC 老年患者衰弱率高,存在营养流失、疼痛、躯体活动和认知能力受损、负性情绪、共病等老年综合征及肾功能损伤,快速识别其影响因素并采取有效的康复治疗干预措施对患者有积极意义。

【关键词】 老年人;非小细胞肺癌;表皮生长因子受体;老年综合评估;衰弱

【中图分类号】 R734.2 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.01.009

Characteristics of frailty status and its influencing factors in non-small cell lung cancer patients

Yan Pei¹, Zhang Juan², Yang Weihua^{3*}, Yin Peng⁴, Wang Zhihai¹

(¹Department of Pharmacy, ³Department of Respiratory Diseases, Shanxi Province Cancer Hospital, Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China; ²First Department of Nephrology, Shanxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012, China; ⁴Department of Pharmacy, Shanxi Provincial Cardiovascular Hospital, Taiyuan 030024, China)

【Abstract】 Objective To assess the frailty status in elderly patients with non-operative stage Ⅲ epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-squamous non-small cell lung cancer (NSCLC) who were treated with sequential chemoradiotherapy followed by osimertinib treatment, and in those with stage Ⅳ NSCLC who were treated with stereotactic body radiotherapy (SBRT) combined with osimertinib, and analyze the influencing factors. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 238 elderly patients with stage Ⅲ~Ⅳ EGFR mutation-positive non-squamous NSCLC admitted to the Shanxi Province Cancer Hospital from June 2020 to December 2021. After 3 continuous months of targeted osimertinib maintenance therapy, Numerical Rating Scale (NRS) score, Caprini risk assessment model for venous thromboembolism (Caprini) score, patient health questionnaire-9 (PHQ-9) score, geriatric 8 (G8) score were applied to these participants. According to their G8 score, they were divided into frail group ($n=197$) and non-frail group ($n=41$). SPSS statistics 19.0 was used to perform the statistical analysis. Student's t test, Chi-square test, or Fisher exact test was employed for intergroup comparison depending on data type. And the related risk factors were identified by logistic regression analysis. **Results** The frailty group had higher proportion of advanced age, risk of high Caprini score and above, comorbidity; lower proportion of venous thromboembolism (VTE); higher depression level, NRS score and serum cystatin C level, but lower G8 score when compared with the non-frail group (all $P<0.05$). Logistic regression analysis indicated that age ($OR=1.395, 95\%CI 1.133\sim 1.717$), depression level ($OR=1.525, 95\%CI 1.290\sim 1.803$), NRS score ($OR=7.908, 95\%CI 2.301\sim 27.181$), comorbidity ($OR=5.490, 95\%CI 1.181\sim 25.522$),

收稿日期: 2023-03-28; 接受日期: 2023-05-23

通信作者: 杨卫华, E-mail: pandar222@126.com

VTE ($OR=7.530$, $95\%CI$ 1.022–55.501), and serum cystatin C level ($OR=1.215$, $95\%CI$ 1.084–1.361) were risk factors for frailty status in the elderly patients with non-operative stage III–IV EGFR mutation-positive non-squamous NSCLC. **Conclusion** Frailty is quite common among the elderly patients with non-operative stage III–IV EGFR mutation-positive non-squamous NSCLC. They are characterized with kidney injury, and geriatric syndrome, such as nutrient loss, pain, impaired physical activity and cognitive ability, negative emotion and comorbidities. It is of great significance for early and rapidly identifying the influencing factors and implementing effective rehabilitation and treatment measures for these patients.

【Key words】 aged; non-small cell lung cancer; epithelial growth factor receptor; comprehensive geriatric assessment; frailty
Corresponding author: Yang Weihua, E-mail: pander222@126.com

局部晚期和转移性非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 具有高度异质性, 预后也差, 但基因组生物标志物靶向治疗显著提高了表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 突变阳性非鳞状 NSCLC 的无进展生存 (progression free survival, PFS), 美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 推荐奥希替尼用作一线治疗, 尽管中位 PFS 达到 18.9 个月, 耐药还是无法避免, NCT04304638 试验研究结果表明酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKI) 联合局部放疗可使 IV 期 NSCLC 寡转移患者 PFS 显著改善。50% 以上的晚期肺癌发病年龄在 65 岁及以上, 2022 年国家癌症中心报告指出癌症新发病例峰值年龄为 60~79 岁。老年 NSCLC 患者不仅面临 PFS 和总生存 (overall survival, OS) 长短问题, 还由于身体机能老化, 器官功能衰退, 合并其他慢性疾病导致生理储备能力下降、易损性增加, 即处于衰弱状态, 国内早有研究建议通过进行老年综合评估 (comprehensive geriatric assessment, CGA) 来鉴别该群体衰弱状况^[1], 作为选择后续个体化治疗方案的依据。CGA 可评估老年人的肌少症、躯体和认知功能损伤、负性精神心理状态等老年综合征, 旨在筛选出从个体化治疗方案中潜在获益的老年患者并对症干预、保护其功能。老年 8 项 (geriatric 8, G8) 筛查是专为老年癌症患者开发、对老年综合征快速评估以鉴别衰弱的工具。研究表明近 50% 治疗中老年癌症患者发生衰弱或处于衰弱前期, 对其积极筛查、干预意义重大。

本研究旨在使用 G8 工具分析不可手术 III~IV 期 EGFR 突变阳性非鳞状 NSCLC 老年患者联合治疗后发生衰弱的影响因素, 为采取针对性治疗和康复措施延缓衰弱, 最大化该群体自身功能的独立性提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2020 年 6 月至 2021 年 12 月于山西省肿瘤医院首次进行序贯化放疗联合靶向治疗的

III 期和局部放疗联合靶向治疗的 IV 期 EGFR 突变阳性、非鳞状 NSCLC 患者的临床资料, 包括姓名、年龄、性别、文化程度、癌症病理分期、治疗方案、合并疾病 (高血压、脑血管疾病、心肌梗死、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、肝脏疾病、消化道疾病、其他疾病); 靶向维持治疗 3 个月后的血生化指标白蛋白 (albumin, ALB)、门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、肌酐 (creatinine, Cre)、胱抑素 C (cystatin C, CysC)、疼痛数字评分 (numerical rating scale, NRS)、经彩色多普勒超声或计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 检查是否发生静脉血栓栓塞 (venous thromboembolism, VTE)、深静脉血栓评分 (Caprini)、抑郁筛查量表评分 (patient health questionnaire 9, PHQ-9) 及 G8 评分。根据 G8 评分 (≤ 14 分为衰弱, > 14 分为非衰弱), 将患者分成衰弱组 (197 例) 和非衰弱组 (41 例)。

纳入标准: (1) 年龄 ≥ 65 岁; (2) 依据美国癌症联合会 (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 第 8 版肺癌临床分期系统, 通过增强 CT 或胸部增强核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 或纤维支气管镜或经皮肺叶穿刺取活检或抽胸水取脱落细胞经病理组织学检查, 初次确诊为非鳞状 NSCLC III~IV 期; (3) 经免疫组织化学法检测 EGFR 基因 19 号外显子缺失突变, 21 号外显子 L858R 点突变; (4) 只接受非手术治疗, III 期 NSCLC 一线方案序贯化放疗及维持至少 3 个月奥希替尼靶向治疗, IV 期 NSCLC 靶向治疗方案同上, 并依据个体情况及病灶数量、位置、大小联合进行常规分割或短期高剂量立体定向放疗 (stereotactic body radiotherapy, SBRT), 无论后期是否进行免疫治疗; (5) 患者意识清楚, 本人或家属能记录并叙述其自身精神心理状态、生活日常状况, 自愿接受相关研究项目评估。排除标准: (1) 合并或继发于其他恶性肿瘤; (2) 既往有化疗史及禁忌证; (3) 入院期间没有遵医嘱导致治疗中断; (4) 治疗前已有 VTE 病史; (5) 治疗后心肝肾功能严重异常或死亡; (6) 随访中断致资料不

完整无法完成评估;(7)患者因精神疾病无法准确完成评估。本研究获得山西省肿瘤医院伦理委员会批准(202211),研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 EGFR 突变阳性非鳞状不可手术Ⅲ期 NSCLC 治疗方案:患者进行序贯化放疗,先诱导化疗 2 周期。卡铂(齐鲁制药股份有限公司, H20020180)+培美曲塞(齐鲁制药股份有限公司, H20060672)静脉滴注,每个周期 21 d。具体用法为卡铂:药时曲线下面积(area under the curve, AUC)= $5\text{ mg}/(\text{ml} \cdot \text{min})$, d1;培美曲塞: $500\text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 共 800~1 000 mg。放疗方案为对原发病灶进行根治性适形调强放疗(intensity-modulated radiation therapy, IMRT),总剂量 60~66 Gy,持续 6~7 周,共 30~33 次,每日常规分割照射 1.8~2.0 Gy/次。完成后再进行 2 周期化疗,方案同上。化放疗结束后口服甲磺酸奥希替尼(阿斯利康制药公司, HJ20170167, 80 mg/片)靶向维持治疗,每次 80 mg, 1 次/d。Ⅳ期 NSCLC 治疗方案:靶向治疗方案同上,寡转移患者同步对局限性病灶进行根治性 SBRT,依据寡转移的位置、大小确定放疗方案;非寡转移患者同步进行个体化姑息放疗。

1.2.2 NRS 评分 NRS 使用一条等分成 10 段的直线,0 到 10 分代表疼痛程度不同,由患者评估自身的疼痛。0 分表示无痛,10 分表示无法忍受的剧烈疼痛,分值越高,疼痛越剧烈。

1.2.3 Caprini 量表 Caprini 量表是重要的评估患者发生 VTE 风险的模型,包括一般资料、VTE 病史、其他病史等 40 个风险因素,依据不同因素对发生 VTE 影响的不同,给每个因素从 1~5 分赋值,总分 1~2 分为低风险,3~4 分为中风险,5~9 分为高风险,>9 分为极高风险。高风险及以上需联合药物预防和物理预防。

1.2.4 PHQ-9 量表 PHQ-9 由 9 个自评项目组成,每个项目按程度由轻到重分为“没有”“有几天”“一半以上时间”“几乎每天”,对应 0~3 分。总分越高,抑郁越严重,0~4 分代表没有抑郁,5~9 分代表可能有轻微抑郁,10~14 分代表可能有中度抑郁,15~19 分代表可能有中重度抑郁,20~27 分代表可能有重度抑郁。

1.2.5 G8 工具 G8 能快速对老年癌症患者综合评估,反映其衰弱状态,可作为选择治疗方案及患者能否从中获益的依据。G8 由营养状态、体质量下降、躯体活动能力、精神心理状态、体质量指数、服用

药物数量、自我健康评估、年龄 8 个项目构成,每个项目有 2~4 个条目,每个条目对应 0~3 分,代表损伤由重到轻,总分 0~17 分,临界值为 14 分,得分 ≤ 14 分为功能受损,视为衰弱,分值越低,受损衰弱越严重,灵敏度为 85%,特异度为 65%。

1.2.6 质量控制 两名评估人员经培训熟悉问卷及评估工具,一人依纳入标准在患者靶向治疗 3 个月后再对其或家属采取一问一答方式,另一人记录结果。另两名研究人员依据纳入名单查阅患者病历收集资料。本调查共完成 244 份问卷,6 份因回答不完整或病历中就本研究关注的内容记录不全被剔除,最终回收 238 份问卷,回收率为 97.5%。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法检验。采用 logistic 回归分析影响衰弱的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

患者的年龄为(75.03 ± 6.83)岁。衰弱组高龄、共病、Caprini 评分高危及以上患者比例高于非衰弱组;合并 VTE 患者比例低于非衰弱组;抑郁评分、NRS 评分、胱抑素 C 水平高于非衰弱组;G8 评分水平低于非衰弱组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$;表 1)。

患者治疗前至少合并 1 种慢性病者 145 例,分别为高血压 68 例、心肌梗死 36 例、脑血管疾病 28 例、糖尿病 32 例、慢性阻塞性肺疾病 13 例、肝脏疾病 8 例、其他疾病 7 例。治疗后即本研究开始时合并发生 VTE 的病例 90 例(至少合并 1 处 VTE),其中双上肢至少一侧发生深静脉血栓 27 例,双下肢至少一侧发生深静脉血栓 46 例,颈内静脉发生血栓 32 例,肺栓塞 8 例(表 2)。

2.2 logistic 回归分析老年 NSCLC 患者衰弱的影响因素

以衰弱状况为因变量(衰弱 1,非衰弱 0),以单因素分析中差异有统计学意义的变量为自变量,进行 logistic 回归分析,结果显示,年龄、抑郁评分、NRS 评分、共病、胱抑素 C 及合并 VTE 为老年不可手术Ⅲ~Ⅳ期 EGFR 突变阳性非鳞状 NSCLC 衰弱的危险因素(表 3)。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Frail group (n=197)	Non-frail group (n=41)	t/χ^2	P value
Age[n(%)]			4.480	0.034
65–75 years	148(75.1)	37(90.2)		
>75 years	49(24.9)	4(9.8)		
Gender[n(%)]			1.607	0.205
Male	131(66.5)	23(56.1)		
Female	66(33.5)	18(43.9)		
Diploma[n(%)]			2.548	0.110
Junior school and below	161(81.7)	29(70.7)		
High school and above	36(18.3)	12(29.3)		
Comorbidity[n(%)]			12.325	<0.001
0	67(34.0)	26(63.4)		
≥1	130(66.0)	15(36.6)		
Caprini[n(%)]			4.031	0.045
≥5	120(64.5)	18(43.9)		
<5	77(35.5)	23(56.1)		
PHQ-9(points, $\bar{x}\pm s$)	22.31±5.81	8.44±3.11	−21.764	<0.001
VTE[n(%)]	68(34.5)	22(53.7)	5.287	<0.021
Albumin(g/L, $\bar{x}\pm s$)	40.83±5.63	39.05±4.29	−1.907	0.058
Creatinine($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	74.30±8.79	72.76±7.76	−1.044	0.298
Cystatin C(mg/L, $\bar{x}\pm s$)	1.36±0.11	1.27±0.10	−4.957	<0.001
ALT(IU/L, $\bar{x}\pm s$)	25.55±7.14	24.12±4.90	−1.558	0.123
AST(IU/L, $\bar{x}\pm s$)	19.53±5.53	18.34±4.62	−1.289	0.199
NRS(points, $\bar{x}\pm s$)	6.64±0.94	5.98±0.88	−4.156	<0.001
G8(points, $\bar{x}\pm s$)	9.335±0.234	15.451±0.100	24.024	<0.001

PHQ-9: patient health questionnaire 9; VTE: venous thromboembolism; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; NRS: numerical rating scale; G8: geriatric 8.

表 2 两组合并慢性病情况比较

Table 2 Comparison of complicated chronic diseases between two groups

[n(%)]

Group	n	Hypertension	Myocardial infarction	Cerebrovascular disease	Diabetes mellitus	Chronic obstructive pulmonary disease	Hepatopathy	Others
Frail	197	58(29.4)	31(15.7)	22(11.2)	24(12.2)	9(4.57)	6(3.05)	3(1.52)
Non-frail	41	10(24.4)	5(12.2)	6(14.6)	8(19.5)	4(9.76)	2(4.88)	4(9.76)
χ^2		2.626	*	*	*	*	*	*
P value		0.105	0.527	0.043	0.005	0.031	0.194	0.155

G8: geriatric 8; * Fisher exact test.

表 3 logistic 回归分析老年 NSCLC 患者衰弱的影响因素

Table 3 logistic regression analysis on frailty in elderly NSCLC patients

Factor	B	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P value
Age	0.333	0.106	9.818	1.395	1.133–1.717	0.002
PHQ-9	0.422	0.085	24.424	1.525	1.290–1.803	<0.001
NRS	2.068	0.630	10.776	7.908	2.301–27.181	0.001
Comorbidity	1.703	0.784	4.718	5.490	1.181–25.522	0.030
VTE	2.019	1.019	3.924	7.530	1.022–55.501	0.048
Cystain C	0.194	0.058	11.177	1.215	1.084–1.361	0.001

NSCLC: non-small cell lung cancer; PHQ-9: patient health questionnaire 9; NRS: numerical rating scale; VTE: venous thromboembolism.

3 讨 论

联合奥希替尼的治疗方案显著提高了局部晚期和转移性 EGFR 阳性非鳞状 NSCLC 患者的 PFS,但

除此以外的既往研究多关注治疗相关毒副作用,如间质性肺炎、凝血功能紊乱、血栓栓塞等,较少研究治疗后的衰弱综合征,其实老年癌症患者衰弱发生率较高。NCCN 姑息治疗(V1. 2021) 指出晚期癌症患者在治疗中及以后存在快速进展的生理功能下降,包括肌少症、认知缺损和躯体活动能力严重降低、由疼痛、绝望、丧失社会身份等带来的精神、心理问题、共病导致多重药物治疗产生的肝肾功能损伤。NCCN 生存者(V1. 2020) 主张对癌症治疗后进行 CGA 并尽早干预。NCCN 老年肿瘤学(V1. 2020) 推荐用 G8 工具对老年癌症患者进行 CGA。G8 评分是影响 70 岁及以上老年肺癌患者总生存期的危险因素^[2]。Cavusoglu 等^[3] 研究显示 G8 对老年实体肿瘤患者衰弱和潜在肌少症的灵敏度达 93.33%,特

异度达 86.89%, 已广泛用于评估肺癌^[2]、乳腺癌^[4]老年患者生存状况。

增龄伴随各种损伤累积影响老年人机体多个系统, 导致应激性下降, 促进衰弱发生。陈菲菲等^[5]研究发现, 年龄是老年肺癌患者衰弱的危险因素。本研究结果也显示年龄是老年 NSCLC 患者衰弱的危险因素, 年龄每增加 1 岁, 衰弱风险增加 1.395 倍。Agemi 等^[2]研究表明 80 岁及以上的老年肺癌患者衰弱比例显著高于 80 岁以下, 针对高龄患者采取保护措施延缓衰弱尤为必要。

抑郁是老年人发生认知障碍的危险因素^[6], 也是本研究中老年 NSCLC 患者衰弱的危险因素, 与既往关于化疗癌症患者衰弱的研究结果一致^[7]。Oude Voshaar 等^[8]研究中, 患者较高的衰弱评分意味着更低的抑郁症缓解率。目前抑郁引发衰弱和二者互相影响的机制不明确, 但二者存在共同的病理基础, 如线粒体功能障碍、脑白质病变、慢性炎症等^[9]。

Rodríguez-Sánchez 等^[10]研究中, 老年人衰弱风险随疼痛强度和发生频率增高而上升, 重度疼痛患者衰弱风险是轻度疼痛的 2.39 倍, 本研究中疼痛是老年 NSCLC 患者衰弱的危险因素, 可能与患者长期服用阿片类镇痛药^[11]、机体对疼痛敏感性增加、耐受力下降并处于炎症状态导致血浆中 C 反应蛋白、白细胞介素-6 (interleukin 6, IL-6) 炎症因子升高^[12]、血清皮质醇水平改变有关^[13]。Chen 等^[14]研究结果显示慢性疼痛是衰弱的危险因素。缓解疼痛对改善该群体衰弱状况意义重大, 韩晓燕等^[15]已在化疗中联合¹²⁵I 放射性粒子植入达到该目标。

Salako 等^[16]研究中 26.9% 的癌症患者合并至少 1 种慢性非传染性疾病 (高血压、糖尿病、消化性溃疡等), 本研究中共病是老年 NSCLC 患者衰弱的危险因素。Woo 等^[17]研究也显示共病和多重用药是导致老年患者衰弱的危险因素。《亚太区老年衰弱管理临床实践指南》^[18]建议医师对 70 岁及以上、尤其共病导致多重用药的老年慢性病患者进行衰弱筛查、干预、管理, 参考 2019 版 Beers 标准甄选治疗药物、优化治疗方案, 使老年患者治疗收益最大化。

老年 NSCLC 患者肾功能同时存在生理和病理性减退, 既往有关其衰弱与肾功能下降关系的研究较少, 对二者关系的研究集中于慢性肾脏病患者^[19]。宋良晨等^[20]研究中, 老年男性慢性肾脏病患者肾小球滤过率估计值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) < 45 ml/(min · 1.73m²) 的患者衰弱率比 eGFR ≥ 60 ml/(min · 1.73m²) 的患者增加

1.02 倍, 本研究中血清胱抑素 C 水平是老年 NSCLC 患者衰弱的危险因素, 也表明老年患者衰弱与肾功能下降关系密切。

本研究中衰弱组合并 VTE 的患者比例明显高于非衰弱组, logistic 回归分析显示合并 VTE 是老年 NSCLC 患者发生衰弱的危险因素。既往研究中靶向治疗是晚期肺癌并发 VTE 的危险因素^[21], 衰弱老年癌症患者与非衰弱者相比, VTE 风险增加 30%^[22,23], 这可能与衰弱者多个生理系统机能储备降低有关^[22]。Soysal 等^[24]研究表明 VTE 风险增加也可能是由于衰弱者血管壁损伤, 血小板计数、D-二聚体、IL-6 升高, 纤维蛋白降解产物增多。积极监测该群体外周血凝血功能、炎症因子水平, 针对性服用抗凝药物预防 VTE 发生, 可降低衰弱风险。

国内对老年肺癌患者衰弱的研究较少, 但衰弱是影响该群体生存期的重要因素。Dai 等^[25] meta 分析显示, 衰弱是肺癌患者死亡率和治疗毒性的重要预测因子, 癌症和衰弱应被等同重视, 辨识并科学干预管理衰弱不仅能维持其各项生理功能, 还减轻患者家庭支出, 提高生存质量。本研究仍存在单中心、没有在整个治疗期持续评估的不足, 今后研究应使用改进的专业量表或新的生物标志物评估衰弱。García-Sánchez 等^[26]研究已通过雌激素酮、芳香化酶活性指数等生物标志物联合衰弱量表分析影响绝经后乳腺癌患者衰弱的影响因素, 为今后研究提出方向。

【参考文献】

- [1] 周彩存, 陈晓霞. 老年肺癌治疗进展[J]. 老年医学与保健, 2008, 14(4): 202-204. DOI: 1008-8296(2008)-03-0202-04.
- [2] Agemi Y, Shimokawa T, Sasaki J, *et al.* Prospective evaluation of the G8 screening tool for prognostication of survival in elderly patients with lung cancer: a single-institution study[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0210499. DOI: 10.1371/journal.pone.0210499.
- [3] Cavusoglu C, Tahtaci G, Dogrul RT, *et al.* Predictive ability of the G8 screening test to determine probable sarcopenia and abnormal comprehensive geriatric assessment in older patients with solid malignancies[J]. BMC Geriatric, 2021, 21(1): 574. DOI: 10.1186/s12877-021-02544-9.
- [4] Scheepers ERM, van der Molen LF, van den Bos F, *et al.* The G8 frailty screening tool and the decision-making process in older breast cancer patients[J]. Eur J Cancer Care(Engl), 2021, 30(1): e13357. DOI: 10.1111/ecc.13357.
- [5] 陈菲菲, 庞永慧, 茅乃权, 等. 老年肺癌患者衰弱现状及影响因素分析[J]. 护理学报, 2020, 27(15): 7-11. DOI: 10.

- 16460/j. issn1008-9969. 2020. 15. 007.
- [6] Youn HC, Lee S, Han C, *et al.* Association between brain amyloid accumulation and neuropsychological characteristics in elders with depression and mild cognitive impairment [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019, 34(12): 1907–1915. DOI: 10. 1002/gps. 5209.
- [7] 陈霞. 化疗期癌症患者衰弱现状与影响因素分析 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018; 25. DOI: 10. 27351/d. cnki. gs Zhu. 2018. 000131.
- [8] Oude Voshaar RC, Dimitriadis M, vandenBrink RHS, *et al.* A 6-year prospective clinical cohort study on the bidirectional association between frailty and depressive disorder [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2021, 36(11): 1699–1707. DOI: 10. 1002/gps. 5588.
- [9] Chu W, Chang SF, Ho HY, *et al.* The relationship between depression and frailty in community-dwelling older people: a systematic review and Meta-analysis of 84, 351 older adults [J]. *J Nurs Scholarsh*, 2019, 51(5): 547–559. DOI: 10. 1111/jnu. 12501.
- [10] Rodríguez-Sánchez I, García-Esquinas E, Mesas AE, *et al.* Frequency, intensity and localization of pain as risk factors for frailty in older adults [J]. *Age Ageing*, 2019, 48(1): 74–80. DOI: 10. 1093/ageing/afy163.
- [11] Cil G, Park J, Bergen AW. Self-reported prescription drug use for pain and for sleep and incident frailty [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(12): 2474–2481. DOI: 10. 1111/jgs. 16214.
- [12] Morris P, Ali K, Merritt M, *et al.* A systematic review of the role of inflammatory biomarkers in acute, subacute and chronic non-specific low back pain [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2020, 21(1): 142. DOI: 10. 1186/s12891-020-3154-3.
- [13] Marcos-Pérez D, Sánchez-Flores M, Maseda A, *et al.* Serum cortisol but not oxidative stress biomarkers are related to frailty: results of a cross-sectional study in Spanish older adults [J]. *J Toxi-col Environ Health A*, 2019, 82(14): 815–825. DOI: 10. 1080/15287394. 2019. 1654639.
- [14] Chen C, Winterstein AG, Fillingim RB, *et al.* Body weight, frailty, and chronic pain in older adults: a cross-sectional study [J]. *BMC Geriatric*, 2019, 19(1): 143. DOI: 10. 1186/s12877-019-1149-4.
- [15] 韩晓燕, 方曙, 张妍蓓. 老年非小细胞肺癌患者¹²⁵I 放射性粒子植入术后疗效及对患者衰弱状态和癌性疼痛的影响 [J]. *安徽医学*, 2021, 42(7): 727–731. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-0399. 2021. 07. 005.
- [16] Salako O, Okediji PT, Habeebu MY, *et al.* The pattern of comorbidities in cancer patients in Lagos, South-Western Nigeria [J]. *Ecancel Medical Science*, 2018, 12: 843. DOI: 10. 3332/ecancer. 2018. 843.
- [17] Woo J, Zheng Z, Leung J, *et al.* Prevalence of frailty and contributory factors in three Chinese population with different socioeconomic and healthcare characteristics [J]. *BMC Geriatr*, 2015, 15(1): 163. DOI: 10. 1186/s12877-015-0160-7.
- [18] Dent E, Lien C, Lim WS, *et al.* The Asia-Pacific clinical practice guidelines for the management of frailty [EB/OL]. [2023-01-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28648901>.
- [19] 石小天, 马清. 衰弱对老年慢性肾脏病患者预后的影响 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2022, 21(4): 313–316. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2022. 04. 067.
- [20] 宋良晨, 赵佳慧, 敖国强, 等. 老年男性慢性肾脏病患者衰弱的影响因素 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(40): 3126–3131. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 40. 002.
- [21] 樊剑. 基于 CDSS 的晚期肺癌患者 VTE 风险预警系统的研究 [D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2022; 27. DOI: 10. 26998/d. cnki. gjyuy. 2022. 000167.
- [22] 龚江波, 于晓雯, 王士博, 等. 老年人静脉血栓栓塞症的危险因素 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2017, 16(6): 468–472. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2017. 06. 110.
- [23] 姜美云, 马瑛, 栾晓嵘, 等. 老年肺癌患者 AGILE 衰弱评估与跌倒及 VTE 风险的关系研究 [J]. *齐鲁护理杂志*, 2022, 28(23): 12–15. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-7256. 2022. 23. 004.
- [24] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, *et al.* Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Aging Res Rev*, 2016, 31: 1–8. DOI: 10. 1016/j. arr. 2016. 08. 006.
- [25] Dai SP, Yang M, Song J, *et al.* Impacts of frailty on prognosis in lung cancer patients: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 715513. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 715513.
- [26] García-Sánchez J, Mafla-España, MA, Tejedor-Cabrera C, *et al.* Plasma aromatase activity index, gonadotropins and estrone are associated with frailty syndrome in post-menopausal women with breast cancer [J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(3): 1744–1760. DOI: 10. 3390/curroncol29030144.

(编辑: 郑真真)