

· 临床研究 ·

肺癌住院患者衰弱患病率及其影响因素

郭嘉羽, 于康*, 董祈, 张玉

(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院临床营养科, 北京 100730)

【摘要】 **目的** 调查肺癌住院患者衰弱患病率, 并进一步分析其相关影响因素。**方法** 连续定点纳入 2021 年 12 月至 2022 年 4 月北京协和医院符合纳入及排除标准的肺癌住院患者, 收集其一般人口学资料、病史资料、营养相关资料及实验室检查资料。采用 Fried 衰弱表型评估衰弱状况, 采用营养风险筛查 2002 进行营养风险筛查, 采用多频生物电阻抗法测定人体成分。采用 Stata/SE 16.0 软件进行数据分析。根据数据类型, 组间比较分别采用 χ^2 检验及方差分析。**结果** 共纳入肺癌患者 109 例, 其中衰弱 39 例 (35.8%), 衰弱前期 45 例 (41.3%), 非衰弱 25 例 (22.9%)。病理类型为小细胞肺癌、患有共病、有营养风险的患者其衰弱患病率显著升高, 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 6.38, 14.25, 12.02$; 均 $P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示, 共病数、肌肉量、美国东部肿瘤协作组体力状况评分和血清白蛋白含量是衰弱和衰弱前期的独立影响因素 ($\beta = 0.653, -0.980, 1.169, -0.128$; 均 $P < 0.05$)。**结论** 肺癌住院患者普遍处于衰弱或衰弱前期。患者的共病情况、营养状况、肌肉量及活动能力与衰弱状况有密切关联。

【关键词】 肺癌; 住院患者; 衰弱; 营养风险; 肌肉量

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.10.163

Prevalence of frailty in inpatients with lung cancer and analysis its influencing factors

GUO Jia-Yu, YU Kang*, DONG Qi, ZHANG Yu

(Department of Clinical Nutrition, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the prevalence of frailty in inpatients with lung cancer and analyze its influencing factors. **Methods** From December 2021 to April 2022, inpatients with lung cancer in Peking Union Medical College Hospital who met the inclusion and exclusion criteria were consecutively enrolled. Their data concerning demography, medical history, nutrition and laboratory tests were collected. Fried frailty phenotype was used to assess frailty status, Nutritional Risk Screening 2002 to screen nutritional risks, and multi-frequency bioelectric impedance analysis to determine body composition. Stata/SE 16.0 was used for data analysis. Depending on data type, comparison between groups was performed using χ^2 test or analysis of variance. **Results** A total of 109 lung cancer inpatients were included, among whom 39 cases (35.8%) were of frailty, 45 cases (41.3%) of pre-frailty, and 25 cases (22.9%) of non-frailty. The prevalence of frailty was significantly higher in patients with small cell lung cancer, comorbidities and nutritional risks ($\chi^2 = 6.38, 14.25, 12.02$; all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the number of comorbidities, muscle mass, Eastern Cooperative Oncology Group performance status, and serum albumin were independent influencing factors of frailty and pre-frailty ($\beta = 0.653, -0.980, 1.169, -0.128$; all $P < 0.05$). **Conclusion** Frailty or pre-frailty is common in inpatients with lung cancer. The comorbidities, nutritional status, muscle mass and physical function are strongly associated with frailty status.

【Key words】 lung cancer; inpatients; frailty; nutritional risk; muscle mass

This work was supported by National Nutrition Research Fund (CNSNNSRG 2021-129).

Corresponding author: YU Kang, E-mail: yuk1997@sina.com

肺癌是我国最常见的恶性肿瘤, 2020 年我国肺癌新发病例为 81.6 万例, 死亡病例达到 71.5 万例, 在癌症的发病谱和死亡谱均位列第一^[1]。肺癌在中老年人群中居多, 恶性程度高, 5 年生存率仅有

7%~14%, 疾病负担沉重^[2]。肺癌患者常合并有营养风险、衰弱等问题。衰弱是一种复杂的、多维的、周期性的生理储备减少的状态, 在癌症患者中的患病率尤其高^[3]。衰弱常常导致肺癌患者的不良健

收稿日期: 2022-06-08; 接受日期: 2022-09-13

基金项目: 全民营养研究基金 (CNSNNSRG2021-129)

通信作者: 于康, E-mail: yuk1997@sina.com

康结局,一项 meta 分析表明,衰弱和衰弱前期会显著增加肺癌患者全因死亡率、术后死亡率、化疗耐受不良和术后并发症的风险^[4]。因此有必要对肺癌患者的衰弱状况进行评估,对衰弱可能的影响因素进行识别。本研究进行了肺癌住院患者的衰弱患病率调查,分析了与衰弱相关的影响因素,为肺癌患者衰弱的早期识别与治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究连续定点纳入 2021 年 12 月至 2022 年 4 月于北京协和医院住院的肺癌患者。纳入标准:(1)45 岁以上的中老年人;(2)符合《中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版)》诊断标准^[5],近半年内临床或病理确诊肺部恶性肿瘤,且尚未行手术、化疗或免疫治疗,也未接受任何形式的营养支持治疗。排除标准:(1)合并其他肿瘤性疾病;(2)无法配合完成调查问卷或相关测量。

本研究符合《赫尔辛基宣言》要求,获北京协和医院伦理委员会批准(批准文号:ZS-3321)。所有参与者均签署书面知情同意书,自愿参加本研究。本研究同时在 Clinical trial 注册登记(注册号:NCT02873676)。

1.2 方法

1.2.1 研究方法 本研究为横断面研究,在患者入院 24 h 内对其进行资料收集、衰弱评估、营养风险筛查和实验室检查。调查问卷和身体测量由经过培训的调查人员对患者当面进行询问、测量并记录,使用体成分仪测量患者的人体成分,实验室检查在进行治疗前完成。

1.2.2 资料收集 自行设计调查问卷进行资料收集。一般人口学资料包括年龄、性别、收入水平、吸烟史,病史资料包括患病时长、病理类型、TNM 分期(I B~ III B 为非终末期,III C~ IV 为终末期)、共病数、多重用药数、衰弱状况,营养相关资料包括体质指数(body mass index, BMI)、骨骼肌质量指数(skeletal muscle mass index, SMI)、内脏脂肪面积、营养风险状况、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分,实验室检查指标包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil lymphocyte ratio, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet lymphocyte ratio, PLR)、血清白蛋白(serum albumin, Alb)、血清总胆固醇和血清 C 反应蛋白。经计算,调查问卷的克隆巴赫系数为 0.697,表示问卷的内部一致性信度尚可。

1.2.3 项目评估 (1)采用 Fried 衰弱表型评估衰弱状况,由 5 个表型组成:不明原因体质量下降、疲乏、握力下降、行走速度下降及躯体活动降低。满足 ≥ 3 条为衰弱,1~2 条为衰弱前期,0 条为非衰弱^[6]。(2)人体成分由专业人员采用多频生物电阻抗法依据标准操作规范测定。仪器为海康 H-Key350 人体成分分析仪(北京四海华辰科技有限公司)。SMI 通过四肢骨骼肌质量与身高平方的比值计算得到,以男性 $< 7.0 \text{ kg/m}^2$,女性 $< 5.7 \text{ kg/m}^2$ 为偏低^[7,8]。(3)采用营养风险筛查 2002 确定有无营养风险。总分 0~7 分, ≥ 3 分表明有营养风险, < 3 分表明目前尚无营养风险^[9]。(4)ECOG 评分描述了肿瘤患者的功能水平,分 0~5 级,分数越低,状态越好^[10]。

1.2.4 样本量计算 参考文献中肺癌患者衰弱的总体患病率为 42%^[11],设定检验水准 α 为 0.05,精度 e 为 0.1,根据公式 $n = \frac{Z^2 \times P(P-1)}{e^2}$ 计算得到样本量为 94 例。

1.3 统计学处理

采用 Stata/SE 16.0 软件进行统计分析。计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析;计数资料用例数(百分率)表示,采用 χ^2 检验。影响因素分析采用单因素分析,将有统计学意义和临床意义,且方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF) < 5 的变量纳入多因素 logistic 回归模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的一般资料

本研究共入选符合纳入与排除标准的肺癌住院患者 112 例,排除数据不完整患者 3 例,最终 109 例进入统计分析,其中衰弱 39 例,衰弱前期 45 例,非衰弱 25 例。研究对象平均年龄(66 ± 8)岁,其中男性占 77.1%(84/109),有吸烟史者占 69.7%(76/109),非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)患者占 71.6%(78/109),小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)患者占 28.4%(31/109),终末期患者占 69.7%(76/109),有营养风险的患者占 33%(36/109)。详见表 1。

2.2 不同分层因素下的衰弱状况

研究人群的衰弱患病率为 35.8%(39/109),衰弱前期患病率为 41.3%(45/109)。分层分析显示女性、65 岁及以上、SCLC、终末期、患有共病、BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、有营养风险的患者衰弱患病率均高于总体衰弱患病率;其中病理类型、有无共病、有无营养风险的层间差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$;表 2)。

2.3 影响因素分析

单因素回归分析显示, TNM分期、共病数、SMI、营养风险、ECOG评分、NLR和Alb可能是衰弱和衰弱前期的影响因素($P < 0.05$; 表3)。经判断, 这些指标之间不存在多重共线性。

将以上指标纳入多因素 logistic 回归分析, 采用逐步回归法拟合回归模型, 结果显示, 共病数、SMI、ECOG评分和Alb是衰弱和衰弱前期的独立影响因素($P < 0.05$), 其中共病数、ECOG评分是衰弱和衰弱前期的危险因素, SMI和Alb是衰弱和衰弱前期的保护因素(表4)。

表1 研究患者的基本特征
Table 1 Baseline characteristics of subjects

Item	Non-frailty (n=25)	Pre-frailty (n=45)	Frailty (n=39)	Total (n=109)	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	63 ± 7	67 ± 8	66 ± 7	66 ± 8	0.159
Gender [n(%)]					0.877
Male	20 (80.0)	35 (77.8)	29 (74.4)	84 (77.1)	
Female	5 (20.0)	10 (22.2)	10 (25.6)	25 (22.9)	
Average household income [n(%)]					0.850
10 000 yuan ≤ income < 30 000 yuan	11 (44.0)	16 (35.6)	12 (30.8)	39 (35.8)	
30 000 yuan ≤ income < 50 000 yuan	8 (32.0)	17 (37.8)	14 (35.9)	39 (35.8)	
Income ≥ 50 000 yuan	6 (24.0)	12 (26.7)	13 (33.3)	31 (28.4)	
Smoking history [n(%)]					0.293
No	5 (20.0)	13 (28.9)	15 (38.5)	33 (30.3)	
Yes	20 (80.0)	32 (71.1)	24 (61.5)	76 (69.7)	
Pathologic type [n(%)]					0.036
NSCLC	15 (60.0)	38 (84.4)	25 (64.1)	78 (71.6)	
SCLC	10 (40.0)	7 (15.6)	14 (35.9)	31 (28.4)	
TNM stage [n(%)]					0.236
Non-terminal stage (I-III B)	8 (32.0)	17 (37.8)	8 (20.5)	33 (30.3)	
Terminal stage (III C-IV)	17 (68.0)	28 (62.2)	31 (79.5)	76 (69.7)	
BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.4 ± 1.9	23.7 ± 3.3	23.7 ± 3.5	23.9 ± 3.1	0.651
Nutritional risk [n(%)]					0.003
No	19 (76.0)	36 (80.0)	18 (46.2)	73 (67.0)	
Yes	6 (24.0)	9 (20.0)	21 (53.9)	36 (33.0)	

NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer; TNM: tumor node metastasis; BMI: body mass index.

表2 不同分层因素下的衰弱状况
Table 2 Frailty status by different stratification factors [n(%)]

Item	Non-frailty (n=25)	Pre-frailty (n=45)	Frailty (n=39)	χ^2	P value
Gender				0.30	0.877
Male	20 (23.8)	35 (41.7)	29 (34.5)		
Female	5 (20.0)	10 (40.0)	10 (40.0)		
Age				4.72	0.110
<65 years	14 (34.2)	14 (34.2)	13 (31.7)		
≥65 years	11 (16.2)	31 (45.6)	26 (38.2)		
Pathologic type				6.38	0.036
NSCLC	15 (19.2)	38 (48.7)	25 (32.1)		
SCLC	10 (32.3)	7 (22.6)	14 (45.2)		
TNM stage				3.00	0.236
Non-terminal stage	8 (24.2)	17 (51.5)	8 (24.2)		
Terminal stage	17 (22.4)	28 (36.8)	31 (40.8)		
Comorbidity				14.25	0.001
No	21 (35.0)	25 (41.7)	14 (23.3)		
Yes	4 (8.2)	20 (40.8)	25 (51.0)		
BMI				2.65	0.694
<18.5 kg/m ²	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (60.0)		
18.5 kg/m ² ≤ BMI < 24.0 kg/m ²	11 (21.2)	23 (44.2)	18 (34.6)		
≥24 kg/m ²	14 (26.9)	20 (38.5)	18 (34.6)		
Nutritional risk				12.02	0.003
No	19 (26.0)	36 (49.3)	18 (24.7)		
Yes	6 (16.7)	9 (25.0)	21 (58.3)		

NSCLC: non-small cell lung cancer; SCLC: small cell lung cancer; TNM: tumor node metastasis; BMI: body mass index.

表3 纳入因素的单因素分析和多重共线性判断

Table 3 Univariate analysis and multicollinearity test of included factors

Item	B	S \bar{x}	Z-statistics	95%CI	P value	VIF	1/VIF
TNM stage	0.919	0.373	2.46	0.187-1.651	0.014	1.23	0.81
Number of comorbidities	0.946	0.254	3.72	0.447-1.444	<0.001	1.52	0.66
SMI	-1.382	0.422	-3.27	-2.210--0.554	0.001	1.19	0.84
Nutritional risk	1.204	0.408	2.95	0.404-2.004	0.003	1.27	0.79
ECOG performance status	1.437	0.292	4.92	0.865-2.010	<0.001	1.31	0.76
NLR	0.172	0.073	2.37	0.030-0.315	0.018	1.37	0.73
Alb	-0.162	0.053	-3.05	-0.265--0.058	0.002	1.20	0.84

TNM: tumor node metastasis; SMI: skeletal muscle mass index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio; Alb: serum albumin; VIF: variance inflation factor.

表4 多因素 logistic 回归分析结果

Table 4 Multivariate logistic regression analysis

Item	B	S \bar{x}	Z-statistics	95%CI	P value
Number of comorbidities	0.653	0.253	2.58	0.157-1.148	0.010
SMI	-0.980	0.470	-2.08	-1.901--0.058	0.037
ECOG performance status	1.169	0.321	3.64	0.540-1.799	<0.001
Alb	-0.128	0.056	-2.29	-0.238--0.018	0.022

SMI: skeletal muscle mass index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Alb: serum albumin.

3 讨论

肺癌治疗的预后不仅与肿瘤本身有关,还与患者的身体功能状况有关。因此,在肺癌住院患者入院时进行衰弱评估,对于治疗方案的制定十分重要。本研究调查了尚未行手术、化疗或免疫治疗且未接受营养支持治疗的肺癌住院患者的衰弱患病情况和影响因素,为肺癌患者衰弱的早期识别提供了依据,也为肺癌住院患者临床诊疗路径的优化提供了参考。

本研究结果显示衰弱患病率为 35.8% (39/109),衰弱前期的患病率为 41.3% (45/109)。一项 meta 分析显示,在肺癌患者中衰弱的总体患病率为 42% (6%~86%),衰弱前期为 43% (13%~79%),与本研究所得的结果较为一致^[11]。共病与衰弱关系紧密,本研究中患有共病的肺癌患者衰弱患病率为 51% (25/49),显著高于无共病患者的 23.3% (14/60),且发现共病数为衰弱及衰弱前期的独立危险因素。研究显示,共病对肺癌患者的不良结局预测也有一定的能力^[12]。

肺癌患者往往伴随慢性炎症、免疫反应失调,也常出现进食和活动的减少,导致肺癌患者常合并有营养风险和衰弱^[13,14]。本研究中,具有营养风险的患者衰弱患病率为 58.3% (21/36),显著高于无营养风险患者的 24.7% (18/73),说明在有营养风险的肺癌患者中衰弱更为常见。营养风险增

加肺癌患者出现不良结局的风险,而围术期、放化疗前后的营养干预可以提高疗效、改善患者结局^[15-17]。SMI、ECOG 评分和 Alb 分别作为肌肉量、活动能力、体内营养状况的指标和生物标志物,均为衰弱和衰弱前期的独立影响因素,表明肌肉量丰富、活动能力良好、体内蛋白水平充足均为衰弱的保护因素,为肺癌患者衰弱的预防、识别和管理提供了思路。目前衰弱状况已被尝试用于肺癌患者的医疗决策中,基于临床评估进行包括营养支持、运动锻炼、多重用药和共病管理的多学科干预^[18]。

本研究有一定的局限性。作为一项横断面研究,尽管本研究发现了衰弱和共病情况、营养相关指标具有相关性,但是无法做出因果推断。本研究样本代表性有限,但 3 组患者在基线具有一定的可比性,且通过多因素分析试图排除混杂,探索影响衰弱的独立危险因素。未来还需要更大样本的针对肺癌患者的前瞻性研究,以探索衰弱在肺癌患者中的发病特点、发病机制、发病原因及对肺癌结局的影响。

综上,本研究通过对肺癌住院患者的衰弱患病率描述和影响因素分析,发现肺癌住院患者普遍处于衰弱或衰弱前期。患者的共病情况、营养状况、肌肉量及活动能力与衰弱状况有密切关联,这对肺癌患者的入院衰弱评估、营养风险筛查与营养管理具有参考意义。

【参考文献】

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
Liu ZC, Li ZX, Zhang Y, *et al.* Interpretation on the report of Global Cancer Statistics 2020[J]. J Multidiscip Cancer Manage (Electron Version), 2021, 7(2): 1-14.
- [2] Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, *et al.* Lung cancer: current therapies and new targeted treatments[J]. Lancet, 2017, 389(10066): 299-311. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30958-8.
- [3] Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, *et al.* Frailty and cancer: implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(5): 362-377. DOI: 10.3322/caac.21406.
- [4] Dai S, 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.
- [5] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021版)[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(23): 1725-1757. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210207-00377.
Oncology Society of Chinese Medical Association, Chinese Medical Association Publishing House. Oncology Society of Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2021 edition)[J]. Natl Med J China, 2021, 101(23): 1725-1757. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210207-00377.
- [6] 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. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- [7] Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, *et al.* Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico[J]. Am J Epidemiol, 1998, 147(8): 755-763. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009520.
- [8] Chen LK, Woo J, Assantachai P, *et al.* Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment[J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(3): 300-307.e2. DOI: 10.1016/j.jamda.2019.12.012.
- [9] Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, *et al.* Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clin Nutr, 2003, 22(3): 321-336. DOI: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
- [10] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649-655.
- [11] Handforth C, Clegg A, Young C, *et al.* The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review[J]. Ann Oncol, 2015, 26(6): 1091-1101. DOI: 10.1093/annonc/mdl540.
- [12] Zhu D, Ding R, Ma Y, *et al.* Comorbidity in lung cancer patients and its association with hospital readmission and fatality in China[J]. BMC cancer, 2021, 21(1): 557. DOI: 10.1186/s12885-021-08272-y.
- [13] Ness KK, Wogtsch MD. Frailty and aging in cancer survivors[J]. Transl Res, 2020, 221: 65-82. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.03.013.
- [14] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty[J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(9): 505-522. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2.
- [15] Ross P J, Ashley S, Norton A, *et al.* Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? [J]. Br J Cancer, 2004, 90(10): 1905-1911. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601781.
- [16] Murphy RA, Mourtzakis M, Chu QS, *et al.* Supplementation with fish oil increases first-line chemotherapy efficacy in patients with advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Cancer, 2011, 117(16): 3774-80. DOI: 10.1002/encr.25933.
- [17] Arends J, Bachmann P, Baracos V, *et al.* ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. Clin Nutr, 2017, 36(1): 11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015.
- [18] 李欢欢, 刘祥敏, 王艳梅. 衰弱对老年肿瘤患者的不良影响及干预研究进展[J]. 护理学杂志, 2020, 35(20): 98-101. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.20.098.
Li HH, Liu XM, Wang YM. A literature review on adverse effects of frailty on elderly tumor patients and interventions[J]. J Nurs Sci, 2020, 35(20): 98-101. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2020.20.098.

(编辑: 温玲玲)