

老年人小腿围、HCAR与认知障碍的因果中介分析——基于CLHLS2014数据

徐吟文¹, 胡 填², 田晴晴³, 刘 洲^{4*} (1. 广东医科大学附属医院康复医学科, 广东湛江 524001; 2. 揭阳市人民医院康复医学科, 广东揭阳 522000; 3. 广东医科大学医学技术学院, 广东湛江 524000; 4. 广东医科大学附属医院神经内科, 广东湛江 524000)

摘要: **目的** 探究小腿围与认知障碍的关系及超敏C反应蛋白/白蛋白比值(hypersensitive C-reactive protein/albumin ratio, HCAR)的中介作用。**方法** 筛选2014年CLHLS数据库中的1 784例老年人数据。通过中文版简易精神状态量表(Chinese version of the brief mental state examination, cMMSE)评估认知功能。使用R软件进行数据处理和分析, Bootstrap抽样法验证中介效应。**结果** 校正多种协变量后, 小腿围与认知障碍呈显著负相关($OR=0.951$, 95% $CI: 0.933\sim0.970$), HCAR在其中起到中介作用(中介效应比例为0.022, 95% $CI: 0.002\sim0.060$)。**结论** 小腿围与认知障碍之间存在负关联, HCAR起中介作用。该发现对预防和干预认知障碍有重要意义。

关键词: 超敏C反应蛋白/白蛋白比值; 小腿围; 认知障碍; 中介分析; CLHLS数据库

中图分类号: R 446.11

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 02-0162-07

Causal mediation analysis of Calf Circumference, HCAR and Cognitive Impairment in older adults—based on CLHLS2014 data

XU Yin-wen¹, HU Tian², TIAN Qing-qing³, LIU Zhou^{4*} (1. Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, China; 2. Department of Rehabilitation Medicine, Jieyang People's Hospital, Jieyang 522000, China; 3. College of Medical Technology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China; 4. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China)

Abstract: **Objective** This study aims to investigate the relationship between calf circumference and cognitive impairment and to study the mediating role of the hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP)/albumin ratio (HCAR). **Methods** Data in the 2014 CLHLS database were analyzed, and 1 784 study participants were finally included in this study. Cognitive function was assessed by the Chinese version of the brief mental state examination (cMMSE). Data were processed and analysed using R software, and mediating effects were verified using Bootstrap sampling. **Results** After correcting for multiple factors, calf circumference was significantly negatively associated with cognitive impairment ($OR=0.951$, 95% $CI: 0.933\sim0.970$), in which HCAR played a mediating role (mediating effect ratio 0.022, 95% $CI: 0.002\sim0.060$). **Conclusion** There is a negative association between calf circumference and cognitive impairment, in with HCAR plays a mediating role. This finding has important implications for the prevention and intervention of cognitive impairment.

Key words: high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)/albumin ratio (HCAR); calf circumference; cognitive impairment; Mediation analysis; Chinese longitudinal healthy longevity survey (CLHLS) database

老年人的认知障碍发生率逐年增加^[1], 危险因素有年龄、疾病^[2-5]、炎症^[6]等。近年发现骨骼肌减少与认知下降密切相关^[7-8]。小腿围是骨骼肌减少症的筛查指

标^[9-10], 容易测量及客观。然而, 它与认知下降的关系, 以及其背后隐藏的可能机制尚不明了。C反应蛋白可以反应机体的炎症状态, 但它与认知障碍的研究结论

收稿日期: 2024-01-11

基金项目: 湛江市非资助科技攻关项目(2022B01004), 广东医科大学青年培育基金项目(GDMUQ2021034)

作者简介: 徐吟文(1985-), 女, 硕士, 副主任医师, E-mail: xuyinwen@gdmu.edu.cn

通信作者: 刘 洲(1979-), 男, 博士, 副主任医师, E-mail: liuzhou@gdmu.edu.cn

是相反的^[11],而超敏C反应蛋白/白蛋白比值(HCAR)与多种慢病密切相关^[12-14],可能在小腿围与认知障碍之间起到中介作用^[15]。故本研究探讨小腿围与认知障碍的关系,并研究其中介机制,以期对认知障碍的预防和干预提供新视角。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究是一项横断面研究,选取北京大学开放研究数据平台2014年CLHLS(Chinese longitudinal healthy longevity survey, CLHLS)数据库中7 192例老年人,按照既定的排除标准逐一筛选:(1)受访者不参与生物学指标采集($n=4\,693$);(2)受访者年龄 <65 岁($n=84$);(3)认知障碍的诊断信息缺失($n=196$);(4)人口学特征资料不完整($n=435$),其中包括小腿围($n=23$)、婚姻状况($n=35$)、受教育程度($n=45$)、BMI($n=225$)、吸烟史($n=3$)、饮酒史($n=6$)、高血压史($n=6$)、心血管病史($n=88$)和卒中史($n=4$)。最终本研究纳入了1 784例老年受访者作为研究对象。

1.2 数据收集

收集1 784例老年受访者的特征资料:小腿围、年龄、性别、居住地、婚姻状况、受教育程度、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心血管病史和卒中史;生物学指标:白蛋白计数、超敏C反应蛋白(hs-CRP)计数,同时计算HCAR。 $\text{HCAR}=\text{hs-CRP}/\text{白蛋白}$ ^[14]。

1.3 认知障碍诊断标准

CLHLS项目采用中文版简易精神状态量表(cMMSE)^[16-17]。对老年受访者进行认知功能检查。cMMSE针对认知功能的6个方面进行测试:定向力、短时记忆力、注意力、计算力、回忆力和语言理解力,总分为0~30分,得分越高代表认知功能越好, <24 分定义为认知障碍^[18]。

1.4 数据整理方法

中介效应主要研究自变量对因变量影响的过程中,自变量是否通过中介变量再对因变量产生影响,如果自变量对因变量影响过程中,中介变量在模型中有着桥梁般的作用,那说明中介效应存在。根据上述理论,本研究进行以下3个步骤的检验:第1步,以认知障碍为因变量,小腿围为自变量,多因素logistic回归,检验回归系数;第2步,以HCAR为因变量,小腿围为自变量,多因素线性回归,检验回归系数;第3步,以认知障碍为因变量,小腿围和HCAR为自变量建立多

因素logistic回归,检验回归系数。只有以上每一步的回归系数都显著,中介变量HCAR满足自变量小腿围和因变量认知障碍的中介效应。

1.5 统计学处理

采用R软件(版本4.1.3, <https://www.r-project.org/>)进行数据处理和统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。Spearman相关分析老年人认知障碍、小腿围和HCAR的相关性。使用1 000次Bootstrap抽样法检验HCAR在小腿围与认知障碍之间的中介效应。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

因果中介分析分为直接效应和间接效应,使用3个多因素回归模型探究小腿围和HCAR对认知障碍的直接作用,报告包括总效应、平均直接效应和平均因果中介效应。

2 结果

2.1 认知障碍组与非认知障碍组患者临床资料比较

本研究共纳入1 784例年龄超过65岁的老年人,根据cMMSE量表,525例(29.43%)老年人被评估具有认知障碍,归为认知障碍组,其余1 259例(70.57%)老年人无认知障碍,归为非认知障碍组。两组间年龄、性别、居住地、婚姻状况、教育程度、BMI、吸烟史和饮酒史比较,差异有统计学意义($P<0.05$),同时认知障碍组的老年人较非认知障碍组,HCAR更高,小腿围更小($P<0.05$),见表1。

2.2 老年人认知障碍、小腿围和HCAR及其相关性

Spearman相关性分析表明,老年人认知障碍与小腿围呈负相关($r=-0.34$, $P<0.01$),老年人认知障碍与HCAR呈正相关($r=0.10$, $P<0.01$),小腿围与HCAR呈负相关($r=-0.14$, $P<0.01$),见表2。

2.3 小腿围、HCAR和认知障碍相关性的多因素回归分析

本研究构建了3个模型,即模型1、模型2和模型3。同时考虑了协变量年龄、性别、居住地、婚姻状况、受教育程度、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、心血管病史和卒中史对各个模型的影响。

建立3个多因素回归模型探究小腿围、HCAR和认知障碍(赋值:否=0,是=1)之间的关系,结果见表3。模型1为小腿围与认知障碍之间的多因素logistic回归,结果显示,小腿围与认知障碍之间存在相关性($\beta=-0.050$, $\text{SE}=0.010$, $P<0.001$);模型2为小腿围与HCAR的多因素线性回归,结果显示,小腿围与HCAR

表 1 认知障碍组与非认知障碍组患者临床资料比较

项 目	总样本 (n=1 784)	非认知障碍组 (n=1 259)	认知障碍组 (n=525)	χ^2/Z 值	P 值
年龄 / 例 (%)				254.553	<0.001
≤80 岁	648 (36.3)	605 (48.1)	43 (8.2)		
>80 岁	1 136 (63.7)	654 (51.9)	482 (91.8)		
性别 / 例 (%)				115.706	<0.001
男	844 (47.3)	699 (55.5)	145 (27.6)		
女	940 (52.7)	560 (44.5)	380 (72.4)		
居住地 / 例 (%)				26.768	<0.001
城镇	368 (20.6)	300 (23.8)	68 (12.9)		
农村	1 416 (79.4)	959 (76.2)	457 (87.1)		
婚姻状况 / 例 (%)				163.672	<0.001
已婚	716 (40.1)	626 (49.7)	90 (17.1)		
单身	1 068 (59.9)	633 (50.3)	435 (82.9)		
教育程度 / 例 (%)				172.353	<0.001
文盲	1 112 (62.3)	663 (52.6)	449 (85.5)		
1~6 a	513 (28.8)	448 (35.6)	65 (12.4)		
≥7 a	159 (8.9)	148 (11.8)	11 (2.1)		
BMI / 例 (%)				75.578	<0.001
<18.5 kg/m ²	334 (18.7)	182 (14.5)	152 (28.9)		
~23.9 kg/m ²	1 009 (56.6)	710 (56.4)	299 (56.0)		
~27.9 kg/m ²	441 (24.7)	367 (29.1)	74 (14.1)		
吸烟史 / 例 (%)				46.454	<0.001
从不吸烟	360 (76.2)	906 (72.0)	454 (86.5)		
曾经吸烟	148 (8.3)	115 (9.1)	33 (6.3)		
吸烟	276 (15.5)	238 (18.9)	38 (7.2)		
饮酒史 / 例 (%)				35.010	<0.001
从不饮酒	1 422 (79.7)	958 (76.1)	464 (88.4)		
曾经饮酒	98 (5.5)	79 (6.3)	19 (3.6)		
饮酒	264 (14.8)	222 (17.6)	42 (8.0)		
高血压史 / 例 (%)				1.703	0.192
有	1 152 (64.6)	825 (65.5)	327 (62.3)		
无	632 (35.4)	434 (34.5)	198 (37.7)		
糖尿病史 / 例 (%)				0.027	0.870
有	221 (12.4)	157 (12.5)	64 (12.2)		
无	1 563 (87.6)	1 102 (87.5)	461 (87.8)		
心血管疾病史 / 例 (%)				0.132	0.717
有	177 (9.9)	127 (10.1)	50 (9.5)		
无	1 607 (90.1)	1 132(89.9)	475(90.5)		
卒中史 / 例 (%)				0.233	0.629
有	108 (6.1)	74 (5.9)	34 (6.5)		
无	1 676 (93.9)	1 185(94.1)	491(93.5)		
小腿围/cm	30.3 ± 4.8	31.3 ± 4.6	27.8 ± 4.4	14.641	<0.001
hs-CRP/(mg/L)	3.0 ± 5.7	2.6 ± 5.3	3.8 ± 6.6	-3.943	<0.001
白蛋白/(g/dL)	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.4	4.3 ± 0.5	-1.725	0.085
HCAR	0.7 ± 1.4	0.6 ± 1.2	0.9 ± 1.6	-3.938	<0.001

表 2 老年人认知障碍、小腿围和HCAR 3 者 Spearman 相关性分析

变量	认知障碍	小腿围	HCAR
认知障碍	1.00	—	—
小腿围	-0.34*	1.00	—
HCAR	0.10*	-0.14*	1.00

*P<0.05

之间存在相关性($\beta=-0.021$, $SE=0.008$, $P=0.015$); 模型 3 为经HCAR调整后, 小腿围与认知障碍之间的多因素 logistic 回归, 结果显示, 小腿围与认知障碍之间仍存在相关性($\beta=-0.049$, $SE=0.010$, $P<0.001$), 表明小腿围和认知障碍之间的关联由HCAR介导。

表3 小腿围、HCAR和认知障碍相关性的多因素回归分析

变量	模型 1 β (95% CI)	P 值	模型 2 β (95% CI)	P 值	模型 3 β (95% CI)	P 值
HCAR	—	—	—	—	0.059(0.011~0.107)	0.017
小腿围	-0.050(-0.070~-0.030)	<0.001	-0.021(-0.037~-0.004)	0.015	-0.049(-0.068~-0.029)	<0.001
年龄						
≤ 80 岁	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
> 80 岁	0.901(0.708~1.094)	<0.001	0.137(-0.019~0.292)	0.086	0.898(0.705~1.092)	<0.001
性别						
男	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
女	0.100(-0.084~0.285)	0.287	-0.088(-0.253~0.077)	0.296	0.107(-0.078~0.292)	0.255
居住地						
城镇	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
农村	0.445(0.258~0.632)	<0.001	-0.124(-0.281~0.033)	0.121	0.457(0.269~0.645)	<0.001
婚姻状况						
已婚	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
单身	0.334(0.161~0.507)	<0.001	0.039(-0.113~0.191)	0.618	0.333(0.159~0.506)	<0.001
教育程度						
文盲	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
1~6 a	-0.367(-0.560~-0.175)	<0.001	-0.107(-0.272~0.057)	0.201	-0.360(-0.552~-0.167)	<0.001
≥ 7 a	-0.461(-0.824~-0.099)	0.013	-0.074(-0.324~0.176)	0.560	-0.453(-0.817~-0.090)	0.014
BMI						
< 18.5 kg/m ²	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
~ 23.9 kg/m ²	0.018(-0.162~0.198)	0.844	0.029(-0.147~0.205)	0.747	0.015(-0.166~0.195)	0.875
~ 27.9 kg/m ²	-0.133(-0.376~0.111)	0.285	0.015(-0.207~0.237)	0.894	-0.134(-0.377~0.110)	0.283
吸烟史						
从不吸烟	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
曾经吸烟	0.016(-0.270~0.303)	0.911	0.152(-0.095~0.399)	0.229	0.009(-0.278~0.296)	0.954
吸烟	-0.138(-0.380~0.104)	0.262	0.107(-0.089~0.304)	0.285	-0.141(-0.384~0.101)	0.253
饮酒史						
从不饮酒	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
曾经饮酒	-0.222(-0.573~0.130)	0.217	0.171(-0.123~0.464)	0.255	-0.236(-0.588~0.116)	0.189
饮酒	-0.215(-0.450~0.020)	0.073	-0.125(-0.317~0.066)	0.199	0.212(-0.448~0.024)	0.077
高血压史						
有	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
无	0.138(-0.011~0.288)	0.070	0.028(-0.107~0.163)	0.683	0.136(-0.013~0.286)	0.074
糖尿病史						
有	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
无	-0.051(-0.265~0.163)	0.643	-0.143(-0.334~0.047)	0.141	-0.040(-0.255~0.174)	0.712
心血管疾病史						
有	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
无	0.032(-0.205~0.269)	0.789	0.032(-0.181~0.245)	0.769	0.029(-0.208~0.266)	0.809
卒中史						
有	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
无	-0.311(-0.604~-0.018)	0.038	-0.027(-0.294~0.239)	0.840	-0.310(-0.603~-0.018)	0.038

Ref: 参考

2.4 HCAR对小腿围与认知障碍关系的中介分析

1 000 次 Bootstrap 抽样法检验进一步验证了 HCAR 介导了小腿围和认知障碍之间的关联,中介模型见图 1。中介模型总效应为 -0.0119 (95%CI: -0.0134~-0.0086), 平均直接效应为 -0.0116 (95%CI: -0.0132~-0.0082), 平均因果中介效应为 -0.0003 (95%CI: -0.0007~-0.0001), 中介效应比例为 0.024 (95%CI: 0.002~0.068)。

3 讨论

本研究利用一项全国性的中国老年人 (> 65 岁) 人口调查数据,探讨了小腿围、HCAR 以及认知障碍之间的关联。通过分析 1 784 名老年人的数据,研究者发现小腿围与认知障碍之间存在明显的负相关性,并且这种关系在考虑到 HCAR 的影响后依然显著。同

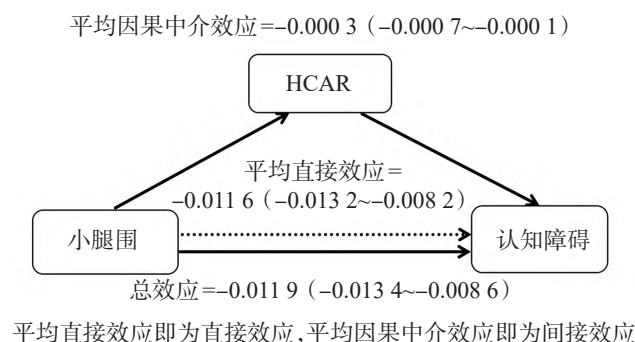


图1 HCAR对小腿围与认知障碍关系的中介分析路径图

时,研究者也观察到小腿围与HCAR之间存在负线性关系,表明小腿围的减少可能与HCAR的增加有关。最后通过中介效应分析,研究者发现基于hs-CRP和血清白蛋白的新型生物标志物HCAR可能介导了小腿围和认知障碍之间的关联。

这一发现对临床和科研具有重要的意义。首先,小腿围度作为简单实用的骨骼肌指标,可用于诊断骨骼肌减少症^[19]。Liu等^[20]通过随机双盲安慰剂对照临床试验证实,增加大豆蛋白摄入可改善老年人肌肉量,并可能延缓认知能力下降。这不仅突显了营养在维护肌肉和认知健康中的重要性,还暗示小腿围与认知障碍间可能存在关联。Tolea等^[21]研究发现肌肉减少症患者合并认知障碍或身体障碍的可能性高出3倍,进一步支持了本研究的观点。Nagase等^[22]提出骨骼肌萎缩可能通过肌肉分泌的生物活性物质(如血红素),对记忆障碍产生消极影响。这一观点为我们理解小腿围与认知障碍之间的关系提供了新的思路。如果骨骼肌萎缩确实与记忆障碍有关,并且这种关系是由肌肉分泌的生物活性物质介导的,那么小腿围作为反映骨骼肌状况的一个指标,很可能与认知障碍之间存在负相关性。接着,Wu等^[23]的研究则直接证明小腿围与认知障碍呈J型曲线负相关,且与MMSE评分显著相关。Tai等^[24]也指出小腿围较小的老年人应关注其认知功能。这些研究均支持了我们研究的第一部的基础:小腿围与认知障碍间的负相关性。另一方面,Bano等^[25]的研究显示,高水平的炎症因子C-反应蛋白与骨骼肌减少症显著相关,老年人全身炎症因子功能失调导致慢性低度炎症状态,促炎因子促使肌肉蛋白分解代谢和肌细胞凋亡^[26]。此外,血细胞的炎症指数升高也增加了老年人骨骼肌减少症的风险^[27]。上述研究均与本研究结果相互印证,说明骨骼肌减少症患者存在慢性炎症背景。

虽然目前关于HCAR与认知障碍关联的研究尚

缺,但已有大量研究指出hs-CRP与认知障碍呈正相关,而白蛋白与认知障碍呈负相关。首先,Zheng等^[28]发现血清hs-CRP增高与2型糖尿病患者的轻度认知障碍风险相关。Bahrami等^[29]也在青少年人群中观察到hs-CRP增高会影响认知与行为。对于白蛋白,Sun等^[30]发现在帕金森病患者中,较高的血清白蛋白水平与较好的认知功能显著相关。这些发现也与我们的结论一致,即超敏C反应蛋白增加、白蛋白减少与认知障碍有关。另一方面,研究者发现骨骼肌减少、认知障碍均与衰老密切相关,可能存在相似的病理生理机制,故考虑由衰老引起的慢性低度炎症状态可能在这两者间起到桥梁作用^[31]。临床常见骨骼肌减少症患者营养不良,血清白蛋白水平下降,而血清白蛋白具有抗氧化作用,可保护中枢神经系统,维持神经元活性^[32]。另一方面,认知障碍患者脑内β淀粉样蛋白异常累积^[33],据Milojevic等^[34]报道,血清白蛋白可以抑制β淀粉样蛋白的形成,改善认知功能。因此,基于hs-CRP和血清白蛋白的新型生物标志物HCAR可能介导了小腿围和认知障碍之间的关联。

综上,本研究的设计和方法具备一些优势,但同样存在一些局限。首先,CLHLS项目通过运用标准化的认知评估工具,确保了数据的准确性和可信度。其次,研究者在研究中考虑了一些潜在的干扰因素,例如年龄、性别、婚姻、疾病和教育背景等。然而,由于本研究采用的是横断面设计,忽略了时间因素对变量关系的影响。因此,为更深入地验证我们的研究成果,未来的研究可以考虑采用纵向研究设计。此外,当前的研究主要聚焦于老年人群,对其他年龄段人群的探讨尚显不足,可能存在选择偏倚,所以还需通过更大规模的研究来进一步验证我们的结论。最后,关于肌肉质量与炎症反应对认知功能的具体影响机制,目前尚存在诸多争议和未明之处。本研究为理解小腿围与认知障碍关系提供了新视角,揭示了HCAR的中介作用,对预防和干预认知障碍具有重要意义。未来需开展更大规模研究,深入探索相关机制,并研究干预措施。

参考文献:

- [1] US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE, OWENS D K, DAVIDSON K W, et al. Screening for cognitive impairment in older adults: US Preventive Services Task force recommendation statement[J]. JAMA, 2020,323(8):757-763.
- [2] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021,7(1): 47.

- [3] BENEDICT R H B, AMATO M P, DELUCA J, et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Clinical management, MRI, and therapeutic avenues [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(10): 860-871.
- [4] SCARMEAS N, ANASTASIOU C A, YANNAKOULIA M. Nutrition and prevention of cognitive impairment [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 1006-1015.
- [5] VAN DER FLIER W M, SKOOG I, SCHNEIDER J A, et al. Vascular cognitive impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 18003.
- [6] JAGUST W J, TEUNISSEN C E, DECARLI C. The complex pathway between amyloid β and cognition: Implications for therapy [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(9): 847-857.
- [7] KOHARA K, OKADA Y, OCHI M, et al. Muscle mass decline, arterial stiffness, white matter hyperintensity, and cognitive impairment: Japan Shimanami Health Promoting Program study [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2017, 8(4): 557-566.
- [8] YANG Y, XIAO M, LENG L, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence and correlation of mild cognitive impairment in sarcopenia [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(1): 45-56.
- [9] CHEN L K, 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.
- [10] LI L, CHEN F, LI X, et al. Association between calf circumference and incontinence in Chinese elderly [J]. *BMC Public Health*, 2023, 23(1): 471.
- [11] HEGAZY S H, THOMASSEN J Q, RASMUSSEN I J, et al. C-reactive protein levels and risk of dementia-Observational and genetic studies of 111,242 individuals from the general population [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(11): 2262-2271.
- [12] HUANG L, ZHANG R, JI J, et al. Hypersensitive C-reactive protein-albumin ratio is associated with stroke-associated pneumonia and early clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke [J]. *Brain Behav*, 2022, 12(7): 2675.
- [13] LIU X, GUO X, ZHANG Z. Preoperative serum hypersensitive-c-reactive-protein (Hs-CRP) to albumin ratio predicts survival in patients with luminal B subtype breast cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 4137-4148.
- [14] 葛丹, 陈张哲, 司慧峰, 等. 超敏C反应蛋白/白蛋白比值与糖尿病肾脏疾病相关性的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(6): 413-417.
- [15] DESIKAN R S, SCHORK A J, WANG Y, et al. Polygenic overlap between C-Reactive protein, plasma lipids, and alzheimer disease [J]. *Circulation*, 2015, 131(23): 2061-2069.
- [16] LV X, LI W, MA Y, et al. Cognitive decline and mortality among community-dwelling Chinese older people [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 63.
- [17] ZENG Y, FENG Q, HESKETH T, et al. Survival, disabilities in activities of daily living, and physical and cognitive functioning among the oldest-old in China: A cohort study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10079): 1619-1629.
- [18] 何南英, 王锦迅, 董越, 等. 膳食对老年人认知障碍的影响——基于 2018 年 CLHLS 数据实证分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(8): 1998-2001.
- [19] GONZALEZ M C, MEHRNEZHAD A, RAZAVIARAB N, et al. Calf circumference: Cutoff values from the NHANES 1999–2006 [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 113(6): 1679-1687.
- [20] LIU Y, YUAN Y, YANG Y, et al. Effect of dietary supplementation with multinutrient soy flour on body composition and cognitive function in elderly individuals at the risk of low protein: A randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Food Funct*, 2023, 14(21): 9734-9742.
- [21] TOLEA M I, GALVIN J E. Sarcopenia and impairment in cognitive and physical performance [J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10: 663-671.
- [22] NAGASE T, TOHDA C. Skeletal muscle atrophy-induced hemopexin accelerates onset of cognitive impairment in Alzheimer's disease [J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2021, 12(6): 2199-2210.
- [23] WU B, LYU Y B, CAO Z J, et al. Associations of sarcopenia, handgrip strength and calf circumference with cognitive impairment among Chinese older adults [J]. *Biomed Environ Sci*, 2021, 34(11): 859-870.
- [24] TAI P, YANG S, LIU W, et al. Association of anthropometric and nutrition status indicators with cognitive functions in centenarians [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(4): 2252-2258.
- [25] BANO G, TREVISAN C, CARRARO S, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Maturitas*, 2017, 96: 10-15.
- [26] JIMENEZ-GUTIERREZ G E, MARTÍNEZ-GÓMEZ L E, MARTÍNEZ-ARMENTA C, et al. Molecular mechanisms of inflammation in sarcopenia: Diagnosis and therapeutic update [J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2359.
- [27] 赵黄侃, 魏雅楠, 王晶桐. 血细胞炎性指数与肌少症严重程度之间的相关性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2023, 29(12): 1763-1767, 1779.
- [28] ZHENG M, CHANG B, TIAN L, et al. Relationship between inflammatory markers and mild cognitive impairment in Chinese patients with type 2 diabetes: A case-control study [J]. *BMC Endocr Disord*, 2019, 19(1): 73.
- [29] BAHRAMI A, BAHRAMI-TAGHANAKI H, KHORAS-ANCHI Z, et al. The association between neuropsychological function with serum vitamins A, D, and E and hs-CRP concentrations [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 68(2): 243-250.
- [30] SUN S, WEN Y, LI Y. Serum albumin, cognitive function, motor impairment, and survival prognosis in Parkinson

- disease [J]. *Medicine(Baltimore)*, 2022, 101(37): 30324.
- [31] WANG Y, GRYDELAND H, ROE J M, et al. Associations of circulating C-reactive proteins, APOE ϵ 4, and brain markers for Alzheimer's disease in healthy samples across the lifespan [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 100:243-253.
- [32] 程志清, 朱文宗, 潘录录, 等. 血清白蛋白、血红蛋白、胱抑素C与卒中后认知障碍的关系研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2023, 33(18): 2248-2251, 2255.
- [33] 汤瑶, 朱奕, 张世昌, 等. 轻度认知障碍和主观认知功能下降患者血清 β -淀粉样蛋白、磷酸化Tau蛋白水平及其与认知功能的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2023, 31(11): 40-44.
- [34] MILOJEVIC J, ESPOSITO V, DAS R, et al. Understanding the molecular basis for the inhibition of the Alzheimer's Abeta-peptide oligomerization by human serum albumin using saturation transfer difference and off-resonance relaxation NMR spectroscopy [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(14): 4282-4290.
- (责任编辑: 林加西)

~~~~~  
(上接第 161 页)

- testing[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2006, 12(6): 501-513.
- [13] WALKER K A, MILLER V L. The intersection of capsule gene expression, hypermucoviscosity and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2020, 54:95-102.
- [14] POIREL L, WALSH T R, CUVILLIER V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2011, 70(1): 119-123.
- [15] YAMASAKI S, SHIGEMURA K, OSAWA K, et al. Genetic analysis of ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from UTI patients in Indonesia [J]. *J Infect Chemother*, 2021, 27(1): 55-61.
- [16] 管红艳, 刘婧娴, 刘瑛. 分离自血培养肺炎克雷伯菌的毒力基因及患者临床特征分析 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2020, 40(2): 235-241.
- [17] PALACIOS M, MINER T A, FREDERICK D R, et al. Identification of two regulators of virulence that are conserved in *Klebsiella pneumoniae* classical and hypervirulent strains [J]. *mBio*, 2018, 9(4): e01443-18.
- [18] WALKER K A, MINER T A, PALACIOS M, et al. A *Klebsiella pneumoniae* regulatory mutant has reduced capsule expression but retains hypermucoviscosity [J]. *mBio*, 2019, 10(2): e00089-19.
- [19] LEE C R, LEE J H, PARK K S, et al. Antimicrobial resistance of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, hypervirulence-associated determinants, and resistance mechanisms [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:483-496.
- [20] 唐敏, 杨佳, 丁银环, 等. 侵袭性感染高黏液性肺炎克雷伯菌毒力因子及分子特征研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2019, 29(5): 641-645.
- [21] LIU C, SHI J, GUO J. High prevalence of hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* infection in the genetic background of elderly patients in two teaching hospitals in China [J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 1031-1041.
- [22] GUO Y, WANG S, ZHAN L, et al. Microbiological and clinical characteristics of hypermucoviscous *Klebsiella pneumoniae* isolates associated with invasive infections in China [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7:24-33.
- [23] 施瑜, 王震, 张汉园, 等. 肺炎克雷伯菌荚膜血清型、毒力基因和耐药性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(14): 1720-1725.
- [24] 何蕾, 阴晴, 吴亮, 等. 肺炎克雷伯菌所致肝脓肿患者的临床特征及毒力基因检测 [J]. *中国感染控制杂志*, 2021, 20(7): 619-625.
- [25] 张颖, 李轶, 郭思. 高毒力肺炎克雷伯菌分子致病机制研究进展 [J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(9): 1298-1301.
- [26] YU W L, KO W C, CHENG K C, et al. Comparison of prevalence of virulence factors for *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses between isolates with capsular K1/K2 and non-K1/K2 serotypes [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2008, 62(1): 1-6.
- (责任编辑: 李阳飞)