

中国 8 个长寿地区 65 岁及以上老年人 血尿素氮与肌酐比值和衰弱的关联

陈子婷¹ 高健¹ 钟文芳¹ 黄清湄¹ 陈沛良¹ 宋玮琦¹ 王晓萌¹ 钟逸诗¹
施小明² 毛琛¹

¹南方医科大学公共卫生学院流行病学系, 广州 510515; ²中国疾病预防控制中心环境与
人群健康重点实验室/环境与健康相关产品安全所, 北京 100021

通信作者: 毛琛, Email: maochen9@smu.edu.cn; 施小明, Email: shixm@chinaCDC.cn

【摘要】 目的 探讨中国 8 个长寿地区 ≥65 岁老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱的关联。
方法 研究对象来自老年健康生物标志物队列, 利用血尿素氮与肌酐的基线信息和随访获得的衰弱
事件, 将血尿素氮与肌酐比值按五分位数分组, 采用 Cox 比例风险回归模型分析血尿素氮与肌酐比值
和衰弱发生风险的关联。结果 共纳入 1 562 名研究对象, 年龄 (81.0±17.0) 岁, 其中男性 814 名
(52.1%)。 (3.73±1.43) 年随访期间共发生衰弱事件 258 名。Cox 比例风险回归模型分析结果显示, 在调
整相关的混杂因素后, 与血尿素氮与肌酐比值 Q_1 组相比, Q_3 、 Q_4 和 Q_5 组的衰弱发生风险分别降低了
36% [风险比 (HR)=0.64, 95%CI: 0.43~0.94]、44% (HR=0.56, 95%CI: 0.38~0.84) 和 40% (HR=0.60,
95%CI: 0.41~0.88)。血尿素氮与肌酐比值每增加一个标准差, 衰弱发生风险降低 20% (HR=0.80,
95%CI: 0.70~0.91)。血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险呈近线性剂量-反应关系。结论 衰弱发
生风险随着血尿素氮与肌酐比值的增加而呈下降趋势, 维持较高的血尿素氮与肌酐比值对于预防老
年人衰弱具有重要意义。

【关键词】 老年人; 血尿素氮与肌酐比值; 衰弱; 队列研究

基金项目: 广东省高水平大学建设计划 (G623330580, G621331128); 广东省高等学校珠江学者岗
位计划 (2019)

Effects of blood urea nitrogen to creatinine ratio on frailty in the elderly aged 65 years and older in 8 longevity areas in China

Chen Ziting¹, Gao Jian¹, Zhong Wenfang¹, Huang Qingmei¹, Chen Peiliang¹, Song Weiqi¹,
Wang Xiaomeng¹, Zhong Yishi¹, Shi Xiaoming², Mao Chen¹

¹Department of Epidemiology, School of Public Health, Southern Medical University, Guangzhou
510515, China; ²China CDC Key Laboratory of Environment and Population Health/National Institute
of Environmental Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100021, China

Corresponding authors: Mao Chen, Email: maochen9@smu.edu.cn; Shi Xiaoming, Email: shixm@
chinaCDC.cn

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between blood urea nitrogen to creatinine ratio and frailty in the elderly aged ≥65 years in 8 longevity areas in China. **Methods** Participants were recruited from the Healthy Aging and Biomarkers Cohort Study. Based on baseline information about blood urea nitrogen and risk for frailty obtained at follow-up of the participants, blood urea nitrogen to creatinine ratio was classified according to quintiles, Cox proportional hazard

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231020-00240

收稿日期 2023-10-20 本文编辑 张婧

引用格式: 陈子婷, 高健, 钟文芳, 等. 中国 8 个长寿地区 65 岁及以上老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱的关联 [J]. 中华流行病学杂志, 2024, 45(5): 666-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231020-00240.

Chen ZT, Gao J, Zhong WF, et al. Effects of blood urea nitrogen to creatinine ratio on frailty in the elderly aged 65 years and older in 8 longevity areas in China [J]. Chin J Epidemiol, 2024, 45(5): 666-672. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20231020-00240.



regression models were used to analyze the association between blood urea nitrogen to creatinine ratio and frailty. **Results** A total of 1 562 participants aged (81.0±17.0) years were included, in whom 814 (52.1%) were men, and 258 frailty events occurred during a mean follow-up of (3.73±1.43) years. Cox proportional hazards model showed that after adjusting for relevant confounders, compared with the participants in the lowest quintile group (Q_1), the risk for frailty decreased by 36%, 44%, and 40% in the participants in the third quintile group (Q_3), the fourth quintile group (Q_4) and the highest quintile group (Q_5) respectively [hazard ratio (HR)=0.64, 95%CI: 0.43-0.94; HR=0.56, 95%CI: 0.38-0.84; HR=0.60, 95%CI: 0.41-0.88]. The risk for frailty decreased by 20% for every unit standard deviation increase in blood urea nitrogen to creatinine ratio (HR=0.80, 95%CI: 0.70-0.91). Moreover, blood urea nitrogen to creatinine ratio and the risk for frailty showed a nearly linear dose-response relationship. **Conclusions** The increase in blood urea nitrogen to creatinine ratio was associated with higher risk for frailty. Maintaining high blood urea nitrogen to creatinine ratio is important for the prevention of frailty in the elderly.

【Key words】 Elderly; Blood urea nitrogen to creatinine ratio; Frailty; Cohort study

Fund programs: Construction of High-level University of Guangdong (G623330580, G621331128); Guangdong Province Universities and Colleges Pearl River Scholar Funded Scheme (2019)

中国老龄化规模巨大且增长迅速,截至 2022 年,我国≥65 岁人口为 2.09 亿,占总人口的 14.9%^[1]。作为一种常见的老年综合征,衰弱是人口老龄化面临的巨大挑战之一。衰弱是描述衰老过程的关键中间状态,反映了机体脆弱性增加、维持自稳能力降低的状态,与多器官系统生理储备下降有关,可导致机体对疾病的易感性增加^[2-4]。随着预期寿命的增加,我国衰弱流行形势严峻,一项覆盖 64 306 名老年人的荟萃分析结果显示,中国老年社区人群衰弱患病率为 12.8%^[5]。因此,早期识别或预测与老年人群衰弱发生发展相关的风险因素至关重要。既往研究表明,血尿素氮与肌酐比值升高和肌肉减少^[6]、握力减退^[7]存在密切关联,而肌肉减少、握力减退是老年人群衰弱发生的重要信号^[7-9]。本研究利用老年健康生物标志物队列研究(HABCS)分析中国 8 个长寿地区≥65 岁老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱的关系。

对象与方法

1. 研究对象:来源于 2011-2018 年 HABCS,该项目在中国 8 个长寿地区开展,包括山东省莱州市、江苏省如东县、河南省夏邑县、湖北省钟祥市、湖南省麻阳县、广西壮族自治区永福县、广东省佛山市以及海南省澄迈县。采用不等比例随机抽样方法,选择所有自愿参加的百岁老人,按照就近原则,根据性别以 1:1 的比例分别匹配与百岁老人及其他所有被访老年人无任何血缘关系的 90~99、80~89 和 70~79 岁老年人,以 2:1 的比例匹配 65~

69 岁老年人。若百岁老人为上半年出生,则调查男性老人;若百岁老人为下半年出生,则调查女性老人。详细研究设计及具体抽样方法见文献[10]。本研究通过中国 CDC 环境与健康相关产品安全所伦理委员会审查(批准文号:2017018)。研究对象均签署知情同意书。纳入标准:①年龄≥65 岁;②在基线调查时进行血尿素氮、肌酐检测;③基线调查时未发生衰弱;④至少完成一次随访调查。最终纳入符合条件的研究对象 1 562 名。对于 2011-2012 年纳入的研究对象,分别以 2011-2012、2014、2017-2018 年调查研究为基线调查、第一次随访研究及第二次随访研究;对于 2014 年新纳入的研究对象,分别以 2014、2017-2018 年调查研究为基线调查和第一次随访研究。

2. 研究内容和方法:①问卷调查:由经过统一培训的调查员进行入户访谈式问卷调查,问卷内容包括一般人口学特征、现状评价、性格特征、生活方式、认知能力、日常活动能力、生理健康状况等。②体格检查:包括身高、体重、腰围、血压、心率、握力等。③实验室检测:生物样本指标包括血常规、尿常规、生化指标、炎症指标、氧化/抗氧化指标、营养状况指标等。所有生物样本由首都医科大学临床检验中心统一完成检测。

3. 血尿素氮与肌酐比值的计算及分组:采用脲酶紫外速率法检测血尿素氮水平,采用苦味酸法测定肌酐水平。将血尿素氮与肌酐单位统一为 mg/dl,血尿素氮除以肌酐得到血尿素氮与肌酐比值。血尿素氮与肌酐比值按照五分位数进行分组^[11]。

4. 衰弱的定义:依据骨质疏松性骨折研究指数

定义衰弱,该指数在中国老年人中具有良好的生物学年龄预测能力^[12-13]。在研究对象中,将具有以下3项中≥2项定义为衰弱:①体重不足($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$);②低肌肉力量(不倚靠任何物体无法独立站起来);③低活动水平(在过去6个月中,因为健康问题而在日常活动中受到限制)。

5. 协变量评估及标准与定义:研究纳入了一般人口学特征、生活方式、生理健康与疾病史3类潜在的混杂因素^[14-15]。其中,一般人口学特征变量包括年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业、居住地、居住状况;生活方式变量包括吸烟、饮酒、锻炼、水果摄入、蔬菜摄入;生理健康与疾病史变量包括高血压、糖尿病、心脏病和脑卒中。水果、蔬菜摄入频率(次/周)包括:经常(≥ 5)、偶尔(1~4)和很少/从不(< 1)。

6. 统计学分析:使用SPSS 27.0和R 4.1.2软件进行统计学分析。对不同血尿素氮与肌酐比值组研究对象的基线信息进行描述,连续性变量年龄、血尿素氮、肌酐、血尿素氮与肌酐比值呈非正态分布,采用 $M(Q_1, Q_3)$ 描述,组间比较使用Kruskal-Wallis秩和检验法,分类变量采用频数和构成比(%)描述,组间比较使用 χ^2 检验。采用多因素Cox比例风险回归模型评估血尿素氮与肌酐比值和衰弱之间的关联,计算发病风险比(HR)及其95%CI。采用限制性立方样条图拟合的Cox比例风险回归模型分析血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险之间的剂量-反应关系。为进一步探讨影响血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的相关因素,对主要分层变量进行分层分析,包括年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业、居住地、居住状况、吸烟、饮酒、锻炼,其交互作用采用似然比检验。为检验结果的稳健性,在敏感性分析中剔除了慢性肾炎患者、随访时间 < 2 年者。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 基本情况:共纳入1 562名研究对象,年龄(81.0 ± 17.0)岁,其中男性814名(52.1%),女性748名(47.9%)。血尿素氮与肌酐比值各组间的性别、文化程度、职业、吸烟、饮酒、水果摄入和心脏病差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表1。1 562名研究对象血尿素氮与肌酐比值的 $M(Q_1, Q_3)$ 为2.58(2.06, 3.17),其中男女性老年人血尿素氮与肌酐比值的 $M(Q_1, Q_3)$ 分别为2.46(1.93, 3.03)和

2.67(2.20, 3.33)。

2. 血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的关联:本研究随访(3.73 ± 1.43)年,共随访5 820.1人年,发生衰弱事件258名,衰弱发病密度为4 432.9/10万人年。Cox比例风险回归模型分析结果显示,在模型3中,与血尿素氮与肌酐比值 Q_1 组相比, Q_3 、 Q_4 和 Q_5 组的衰弱发生风险分别降低了36%($HR=0.64, 95\%CI: 0.43 \sim 0.94$)、44%($HR=0.56, 95\%CI: 0.38 \sim 0.84$)和40%($HR=0.60, 95\%CI: 0.41 \sim 0.88$)。此外,血尿素氮与肌酐比值每增加一个标准差,衰弱发生风险降低20%($HR=0.80, 95\%CI: 0.70 \sim 0.91$)。见表2。

3. 血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的剂量-反应关系:采用4个节点的限制性立方样条模型分析,限制性立方样条拐点为中位数2.6。结果显示,在模型3中,血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的关联呈近线性剂量-反应关系(总 $P < 0.001$, 线性 $P=0.007$),衰弱发生风险随着血尿素氮与肌酐比值的增加呈下降趋势。见图1。

4. 分层分析与敏感性分析:调整相应的混杂变量后,对主要分层变量进行分层分析结果显示,各分层变量和血尿素氮与肌酐比值对老年人衰弱发生风险的影响无交互作用(均 $P > 0.05$)。见表3。在敏感性分析中,为进一步减少肾功能对血尿素氮与肌酐比值和衰弱关联的潜在影响,剔除患有慢性肾炎的研究对象;为控制反向因果关联,剔除随访时间 < 2 年者,结果显示血尿素氮与肌酐比值和衰弱之间的关联仍然稳健。见表4,5。

讨 论

本研究利用HABCS项目1 562名研究对象的基线信息和随访资料,分析 ≥ 65 岁中国老年人群中血尿素氮与肌酐比值和衰弱的关联。在调整一般人口学特征、生活方式、生理健康与疾病史混杂因素后,结果显示,随着血尿素氮与肌酐比值的增加,衰弱发生风险呈现下降趋势。与血尿素氮与肌酐比值 Q_1 组相比, Q_3 组的衰弱发生风险降低了40%。

作为一种与年龄增长相关的老年综合征,衰弱与痴呆^[16]、跌倒^[17]、残疾^[18]甚至死亡^[19]等不良健康结局发生风险增加相关,是老年人群综合健康状况评价的重要标准,而早期识别衰弱的危险因素是有效预防或延缓衰弱发生发展的重要手段。既往研究显示,肾功能指标血尿素氮、肌酐具有预测衰弱发生的潜能^[7,20-24]。一项针对心力衰竭患者的前瞻

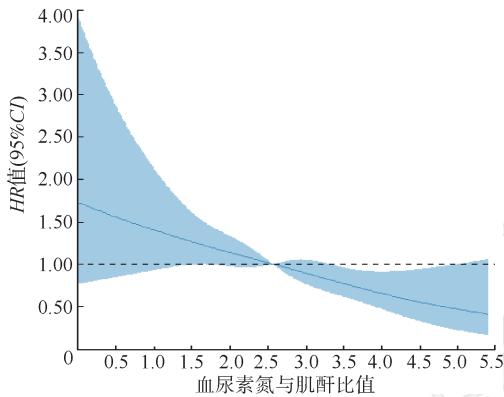
表 1 不同血尿素氮与肌酐比值组研究对象的基线特征

特 征	合计(n=1 562)	Q ₁ (n=311)	Q ₂ (n=309)	Q ₃ (n=318)	Q ₄ (n=314)	Q ₅ (n=310)	χ^2/H 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	81.0±17.0	82.0±15.0	81.0±14.0	80.5±17.0	80.5±17.0	80.0±19.3	1.70	0.792
年龄组(岁, %)							1.07	0.899
<80	705(45.1)	139(44.7)	133(43.0)	147(46.2)	141(44.9)	145(46.8)		
≥80	857(54.9)	172(55.3)	176(57.0)	171(53.8)	173(55.1)	165(53.2)		
性别(%)							42.76	<0.001
男	814(52.1)	201(64.6)	172(55.7)	155(48.7)	164(52.2)	122(39.4)		
女	748(47.9)	110(35.4)	137(44.3)	163(51.3)	150(47.8)	188(60.6)		
婚姻状况(%)							1.62	0.805
已婚	789(50.5)	163(52.4)	157(50.8)	161(50.6)	159(50.6)	149(48.1)		
其他	773(49.5)	148(47.6)	152(49.2)	157(49.4)	155(49.4)	161(51.9)		
文化程度(%)							12.29	0.015
小学以下	799(51.2)	147(47.3)	143(46.3)	168(52.8)	159(50.6)	182(58.7)		
小学及以上	763(48.8)	164(52.7)	166(53.7)	150(47.2)	155(49.4)	128(41.3)		
职业(%)							13.64	0.009
农民	1 259(80.6)	247(79.4)	239(77.3)	252(79.2)	262(83.4)	259(83.5)		
非农民	303(19.4)	64(20.6)	70(22.7)	66(20.8)	52(16.6)	51(16.5)		
居住地(%)							6.30	0.178
城镇	247(15.8)	56(18.0)	56(18.1)	52(16.4)	41(13.1)	42(13.5)		
农村	1 315(84.2)	255(82.0)	253(81.9)	266(83.6)	273(86.9)	268(86.5)		
居住状况(%)							2.93	0.570
与家人同住	1 183(75.7)	226(72.7)	239(77.3)	248(78.0)	236(75.2)	234(75.5)		
独居/疗养院	379(24.3)	85(27.3)	70(22.7)	70(22.0)	78(24.8)	76(24.5)		
吸烟(%)							25.20	<0.001
是	318(20.4)	81(26.0)	82(26.5)	51(16.0)	59(18.8)	45(14.5)		
否	1 244(79.6)	230(74.0)	227(73.5)	267(84.0)	255(81.2)	265(85.5)		
饮酒(%)							11.86	0.018
是	283(18.1)	72(23.2)	54(17.5)	43(13.5)	64(20.4)	50(16.1)		
否	1 279(81.9)	239(76.8)	255(82.5)	275(86.5)	250(79.6)	260(83.9)		
锻炼(%)							1.73	0.785
是	300(19.2)	67(21.5)	60(19.4)	61(19.2)	59(18.8)	53(17.1)		
否	1 262(80.8)	244(78.5)	249(80.6)	257(80.8)	255(81.2)	257(82.9)		
水果摄入(%)							22.28	0.004
经常	670(42.9)	105(33.8)	137(44.3)	148(46.6)	130(41.4)	150(48.4)		
偶尔	581(37.2)	122(39.2)	121(39.2)	114(35.8)	121(38.5)	103(33.2)		
很少/从不	311(19.9)	84(27.0)	51(16.5)	56(17.6)	63(20.1)	57(18.4)		
蔬菜摄入(%)							3.98	0.859
经常	1 409(90.2)	281(90.4)	278(90.0)	292(91.8)	278(88.5)	280(90.3)		
偶尔	112(7.2)	21(6.7)	23(7.4)	17(5.4)	29(9.3)	22(7.1)		
很少/从不	41(2.6)	9(2.9)	8(2.6)	9(2.8)	7(2.2)	8(2.6)		
高血压(%)							6.69	0.153
是	461(29.5)	89(28.6)	106(34.3)	100(31.4)	86(27.4)	80(25.8)		
否	1 101(70.5)	222(71.4)	203(65.7)	218(68.6)	228(72.6)	230(74.2)		
糖尿病(%)							5.47	0.243
是	41(2.6)	6(1.9)	11(3.6)	12(3.8)	9(2.9)	3(1.0)		
否	1 521(97.4)	305(98.1)	298(96.4)	306(96.2)	305(97.1)	307(99.0)		
心脏病(%)							11.87	0.018
是	126(8.1)	15(4.8)	31(10.0)	34(10.7)	19(6.1)	27(8.7)		
否	1 436(91.9)	296(95.2)	278(90.0)	284(89.3)	295(93.9)	283(91.3)		
脑卒中(%)							6.62	0.158
是	103(6.6)	15(4.8)	20(6.5)	19(6.0)	30(9.6)	19(6.1)		
否	1 459(93.4)	296(95.2)	289(93.5)	299(94.0)	284(90.4)	291(93.9)		
血尿素氮(mg/dl, $\bar{x}\pm s$)	2.3±0.8	1.7±0.6	2.1±0.6	2.3±0.6	2.5±0.7	2.8±0.8	540.00	<0.001
肌酐(mg/dl, $\bar{x}\pm s$)	0.9±0.3	1.1±0.4	1.0±0.3	0.9±0.2	0.8±0.2	0.7±0.2	434.28	<0.001
血尿素氮与肌酐比值($\bar{x}\pm s$)	2.6±1.1	1.7±0.4	2.2±0.2	2.6±0.2	3.0±0.3	3.8±0.7	1 498.54	<0.001

表2 中国8个长寿地区65岁及以上老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的多因素Cox比例风险回归分析

血尿素氮与肌酐比值	人数	随访人年	衰弱发病		模型1		模型2		模型3	
			人数	率(/10万人年)	HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
Q ₁	311	1 097.5	61	5 558.1	1.00	-	1.00	-	1.00	-
Q ₂	309	1 165.3	60	5 148.9	0.85(0.60~1.22)	0.387	0.84(0.59~1.21)	0.357	0.85(0.59~1.22)	0.368
Q ₃	318	1 184.4	46	3 883.8	0.65(0.44~0.95)	0.025	0.63(0.43~0.93)	0.019	0.64(0.43~0.94)	0.022
Q ₄	314	1 168.1	39	3 338.8	0.55(0.37~0.82)	0.003	0.56(0.38~0.84)	0.005	0.56(0.38~0.84)	0.005
Q ₅	310	1 204.8	52	4 316.1	0.60(0.41~0.87)	0.007	0.60(0.38~0.84)	0.008	0.60(0.41~0.88)	0.009
每增加一个标准差					0.80(0.70~0.91)	<0.001	0.80(0.70~0.91)	<0.001	0.80(0.70~0.91)	0.001
合计	1 562	5 820.1	258	4 432.9						

注:模型1:调整了年龄、性别;模型2:在模型1的基础上调整婚姻状况、文化程度、职业、居住地、居住状况、吸烟、饮酒、锻炼、水果摄入、蔬菜摄入;模型3:在模型2的基础上调整高血压、糖尿病、心脏病、脑卒中



注:节点个数取4个;模型调整年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业、居住地、居住状况、吸烟、饮酒、锻炼、水果摄入、蔬菜摄入、高血压、糖尿病、心脏病、脑卒中

图1 中国8个长寿地区65岁及以上老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的剂量-反应关系

性队列研究显示,衰弱人群拥有更高的肌酐水平,提示肌酐升高与衰弱存在一定关联^[20]。另外,在心力衰竭患者中,肌酐可作为预测衰弱的生物标志物^[21]。研究表明基于肌酐计算的肾小球滤过率^[22]、新型肌肉指数^[23]均与衰弱相关,具备一定的临床实践价值。一项针对心血管疾病患者的研究表明,衰弱组的血尿素氮水平显著高于非衰弱组,而多因素线性回归分析结果显示,血尿素氮与衰弱呈正相关关系,血尿素氮每升高一个单位,衰弱评分增加0.086个单位,提示血尿素氮可作为衰弱的危险因素^[24]。此外,由于可被肾小管重吸收以及在体液平衡中的调节作用,血尿素氮还可作为神经体液生物标志物^[25],而衰弱的发生机制与神经生物学息息相关^[26]。基于肌酐易受肾功能的影响,血尿素氮易受饮食、机体高代谢率等多种肾外因素的影响,临床上常将血尿素氮与肌酐联合应用。本研究揭示了血尿素氮与肌酐比值和衰弱呈负相关关系,这一结果与既往研究相似^[7],该横断面研究结果提

表3 中国8个长寿地区65岁及以上老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的基线特征分层分析

变量	衰弱人数	HR值(95%CI)	P值	交互P值
年龄组(岁)				0.068
<80	46	0.59(0.41~0.84)	0.004	
≥80	212	0.85(0.74~0.98)	0.020	
性别				0.206
男	81	0.72(0.55~0.93)	0.013	
女	177	0.83(0.72~0.96)	0.014	
婚姻状况				0.914
已婚	79	0.82(0.64~1.06)	0.134	
其他	179	0.80(0.69~0.93)	0.003	
文化程度				0.485
小学以下	185	0.81(0.70~0.94)	0.005	
小学及以上	73	0.74(0.57~0.95)	0.020	
职业				0.423
农民	207	0.82(0.71~0.95)	0.007	
非农民	51	0.63(0.44~0.89)	0.010	
居住地				0.584
城镇	37	0.65(0.40~1.06)	0.081	
农村	221	0.81(0.70~0.94)	0.004	
居住状况				0.286
与家人同住	175	0.83(0.71~0.98)	0.023	
独居/疗养院	83	0.71(0.57~0.89)	0.003	
吸烟				0.760
是	31	0.67(0.43~1.05)	0.081	
否	227	0.81(0.70~0.92)	0.002	
饮酒				0.419
是	27	0.63(0.39~1.02)	0.061	
否	231	0.82(0.71~0.93)	0.003	
锻炼				0.699
是	40	0.78(0.55~1.11)	0.166	
否	218	0.80(0.69~0.92)	0.001	

注:模型调整年龄、性别、婚姻状况、文化程度、职业、居住地、居住状况、吸烟、饮酒、锻炼、水果摄入、蔬菜摄入、高血压、糖尿病、心脏病、脑卒中

表 4 中国 8 个长寿地区 65 岁及以上老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的敏感性分析(剔除慢性肾炎患者)

血尿素氮 与肌酐比值	人数	随访人年	衰弱发病		模型 1		模型 2		模型 3	
			人数	率(/10 万人年)	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
Q ₁	298	1 054.6	54	5 120.4	1.00		1.00		1.00	
Q ₂	300	1 134.6	56	4 935.7	0.88(0.61~1.29)	0.516	0.89(0.61~1.30)	0.550	0.90(0.61~1.31)	0.570
Q ₃	300	1 124.1	40	3 558.4	0.63(0.42~0.94)	0.025	0.62(0.41~0.94)	0.024	0.63(0.41~0.95)	0.029
Q ₄	298	1 112.1	38	3 417.0	0.60(0.39~0.90)	0.014	0.62(0.41~0.93)	0.022	0.61(0.40~0.93)	0.023
Q ₅	303	1 176.8	51	4 333.8	0.64(0.43~0.94)	0.023	0.65(0.44~0.96)	0.031	0.65(0.44~0.96)	0.032
每增加一个标准差					0.82(0.72~0.93)	0.003	0.82(0.72~0.94)	0.004	0.82(0.72~0.94)	0.004
合计	1 499	5 602.2	239	4 266.2						

注:模型 1:调整年龄、性别;模型 2:在模型 1 的基础上调整婚姻状况、文化程度、职业、居住地、居住状况、吸烟、饮酒、锻炼、水果摄入、蔬菜摄入;模型 3:在模型 2 的基础上调整高血压、糖尿病、心脏病、脑卒中

表 5 中国 8 个长寿地区 65 岁及以上老年人血尿素氮与肌酐比值和衰弱发生风险的敏感性分析(剔除随访时间少于 2 年者)

血尿素氮 与肌酐比值	人数	随访人年	衰弱发病		模型 1		模型 2		模型 3	
			人数	率(/10 万人年)	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
Q ₁	262	1 038.6	41	3 947.6	1.00		1.00		1.00	
Q ₂	264	1 091.4	54	4 947.8	1.13(0.75~1.69)	0.571	1.10(0.73~1.66)	0.658	1.11(0.74~1.69)	0.610
Q ₃	261	1 080.3	27	2 499.3	0.57(0.35~0.92)	0.022	0.56(0.34~0.91)	0.020	0.58(0.35~0.95)	0.031
Q ₄	258	1 057.6	30	2 836.6	0.60(0.37~0.96)	0.032	0.62(0.39~1.00)	0.048	0.61(0.38~0.99)	0.045
Q ₅	261	1 068.3	34	3 182.6	0.63(0.40~1.00)	0.048	0.63(0.39~1.00)	0.048	0.63(0.40~1.01)	0.057
每增加一个标准差					0.77(0.67~0.90)	<0.001	0.77(0.67~0.90)	<0.001	0.77(0.66~0.90)	<0.001
合计	1 306	5 336.2	186	3 485.6						

注:模型 1:调整年龄、性别;模型 2:在模型 1 的基础上调整婚姻状况、文化程度、职业、居住地、居住状况、吸烟、饮酒、锻炼、水果摄入、蔬菜摄入;模型 3:在模型 2 的基础上调整高血压、糖尿病、心脏病、脑卒中

示,血尿素氮与肌酐比值和握力呈负相关关系,与中性粒细胞与淋巴细胞比值等其他标志物相比,血尿素氮与肌酐比值可能是预测老年人群衰弱更为准确的生物学指标。然而,横断面研究具有时间顺序不确定性,不能确定确切的因果关系,本研究采用队列研究设计,进一步验证血尿素氮与肌酐比值和衰弱的因果关联。血尿素氮与肌酐比值和衰弱的相关关系提示要关注血尿素氮、肌酐指标以尽早开展针对老年人衰弱的预防。

本研究基于社区的前瞻性队列研究设计,样本代表性良好且调整了多项潜在混杂因素,且分层分析和敏感性分析结果体现了稳健性与可靠性,为通过定期监测血尿素氮与肌酐比值水平来识别老年人群衰弱的发生发展提供了线索。本研究存在局限性。首先,研究对象来自中国 8 个长寿地区的老年人,研究结果的外推性还有待验证;其次,未排除服用药物以致对血尿素氮、肌酐水平产生影响的患者;最后,尽管已考虑了一系列混杂因素的影响,但不可避免仍存在残留混杂因素。

综上所述,在老年人群中,血尿素氮与肌酐比值水平的升高与低衰弱发生风险相关,提示早期识

别、监测及干预血尿素氮与肌酐比值水平,对延缓衰弱发生发展、实现健康老龄化具有重要公共卫生意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

致谢 感谢老年健康生物标志物队列项目组和现场调查所有工作人员的辛苦付出

作者贡献声明 陈子婷、高健、钟文芳:数据整理/处理、统计学分析、论文撰写;黄清涓、陈沛良、宋玮琦、王晓萌、钟逸诗:论文修改、文献资料查阅;施小明、毛琛:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] 国家统计局. 2022 年国民经济顶住压力再上新台阶[EB/OL]. (2023-01-17) [2023-12-20]. http://www.stats.gov.cn/zt_18555/zthd/lhfw/2023/hgjj/202302/t20230219_1913342.html.
- [2] 王守琦, 石颖, 张美玲, 等. 老年人衰弱干预的研究进展[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(3): 365-368. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2017.03.024. Wang SQ, Shi Y, Zhang ML, et al. Progress on intervention of frailty for the elderly[J]. Chin J Nurs, 2017, 52(3): 365-368. DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2017.03.024.
- [3] Xue QL. The frailty syndrome: definition and natural history[J]. Clin Geriatr Med, 2011, 27(1): 1-15. DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.009.
- [4] Ofori-Asenso R, Chin KL, Mazidi M, et al. Global incidence

- of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(8): e198398. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.8398.
- [5] 田鹏, 杨宁, 郝秋奎, 等. 中国老年衰弱患病率的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2019, 19(6): 656-664. DOI: 10.7507/1672-2531.201901056.
Tian P, Yang N, Hao QK, et al. Epidemiological characteristics of frailty in Chinese elderly population: a systematic review[J]. *Chin J Evid-Based Med*, 2019, 19(6): 656-664. DOI:10.7507/1672-2531.201901056.
- [6] Gao HX, Wang J, Zou XX, et al. High blood urea nitrogen to creatinine ratio is associated with increased risk of Sarcopenia in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Exp Gerontol*, 2022, 169: 111960. DOI:10.1016/j.exger.2022.111960.
- [7] Chen XX, Chen ZX, Zhou WJ, et al. Blood urea nitrogen to creatinine ratio is associated with physical frailty in older-aged Chinese: a cross-sectional study[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2023, 35(3): 581-589. DOI: 10.1007/s40520-022-02332-4.
- [8] Martin FC, Ranhoff AH. Frailty and sarcopenia[M]// Falaschi P, Marsh D. *Orthogeriatrics: the management of older patients with fragility fractures*. Cham: Springer, 2021:53-65. DOI:10.1007/978-3-030-48126-1_4.
- [9] Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e113637. DOI:10.1371/journal.pone.0113637.
- [10] Zeng Y. Toward deeper research and better policy for healthy aging—using the unique data of Chinese longitudinal healthy longevity survey[J]. *China Economic J*, 2012, 5(2/3): 131-149. DOI: 10.1080/17538963.2013.764677.
- [11] Lv YB, Wei Y, Zhou JH, et al. Human biomonitoring of toxic and essential metals in younger elderly, octogenarians, nonagenarians and centenarians: Analysis of the Healthy Ageing and Biomarkers Cohort Study (HABCS) in China [J]. *Environ Int*, 2021, 156: 106717. DOI: 10.1016/j.envint.2021.106717.
- [12] Xiong J, Xue WX. The role of vitamin D in the link between physical frailty and cognitive function: A mediation analysis in community-dwelling Chinese older adults[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 922673. DOI: 10.3389/fnut.2022.922673.
- [13] Ma WB, Wu B, Gao XQ, et al. Association between frailty and cognitive function in older Chinese people: A moderated mediation of social relationships and depressive symptoms[J]. *J Affect Disord*, 2022, 316: 223-232. DOI:10.1016/j.jad.2022.08.032.
- [14] Peng R, Liu K, Li WD, et al. Blood urea nitrogen, blood urea nitrogen to creatinine ratio and incident stroke: the Dongfeng-Tongji cohort[J]. *Atherosclerosis*, 2021, 333: 1-8. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.011.
- [15] Miao H, Liu L, Wang YD, et al. Chronic kidney disease biomarkers and mortality among older adults: a comparison study of survey samples in China and the United States[J]. *PLoS One*, 2022, 17(1):e0260074. DOI: 10.1371/journal.pone.0260074.
- [16] Ward DD, Ranson JM, Wallace LMK, et al. Frailty, lifestyle, genetics and dementia risk[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(4): 343-350. DOI: 10.1136/jnnp-2021-327396.
- [17] Kojima G. Frailty as a predictor of future falls among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2015, 16(12): 1027-1033. DOI:10.1016/j.jamda.2015.06.018.
- [18] Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52(4):625-634. DOI:10.1111/j.1532-5415.2004.52174.x.
- [19] Mitnitski A, Song XW, Skoog I, et al. Relative fitness and frailty of elderly men and women in developed countries and their relationship with mortality[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(12): 2184-2189. DOI: 10.1111/j. 1532-5415.2005.00506.x.
- [20] Leong DP, Joseph P, McMurray JJV, et al. Frailty and outcomes in heart failure patients from high-, middle-, and low-income countries[J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(42): 4435-4444. DOI:10.1093/eurheartj/ehad595.
- [21] Sato R, Vatic M, Da Fonseca GWP, et al. Sarcopenia and frailty in heart failure: Is there a biomarker signature? [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2022, 19(6):400-411. DOI:10.1007/s11897-022-00575-w.
- [22] McAdams-Demarco M, Chu NM, Segev DL. Differences between Cystatin C- and creatinine-based estimated GFR—early evidence of a clinical marker for frailty[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020, 76(6): 752-753. DOI: 10.1053/j. ajkd.2020.07.010.
- [23] Ballew SH, Zhou LD, Surapaneni A, et al. A novel creatinine muscle index based on creatinine filtration: associations with frailty and mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(3): 495-504. DOI: 10.1681/asn.0000000000000037.
- [24] Hirashiki A, Shimizu A, Suzuki N, et al. Composite biomarkers for assessing frailty status in stable older adults with cardiovascular disease[J]. *Circ Rep*, 2022, 4(3):123-130. DOI:10.1253/circrep.CR-21-0143.
- [25] Aronson D, Mittleman MA, Burger AJ. Elevated blood urea nitrogen level as a predictor of mortality in patients admitted for decompensated heart failure[J]. *Am J Med*, 2004, 116(7): 466-473. DOI: 10.1016/j. amjmed.2003.11.014.
- [26] Canevelli M, Troili F, Bruno G. Reasoning about frailty in neurology: neurobiological correlates and clinical perspectives[J]. *J Frailty Aging*, 2014, 3(1): 18-20. DOI: 10.14283/jfa.2014.4.