

中老年人肥胖表型与脑卒中发病风险研究 及 C 反应蛋白的调节作用研究

李胜男, 王舒

中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004

摘要:目的 通过队列研究探讨 C 反应蛋白(CRP)是否可以调节中老年人肥胖表型与脑卒中的关系。方法 本研究利用中国健康与养老追踪调查数据,选取了参加 2011 年基线调查与 2013、2015 和 2018 年三次随访的研究对象。根据研究对象是否超重/肥胖以及是否存在代谢异常,将他们分为四种肥胖表型:代谢健康正常体重组(MHNO)、代谢健康超重/肥胖组(MHO)、代谢异常正常体重组(MANO)、代谢异常超重/肥胖组(MAO),同时根据 CRP 的三分位数将其分为三组。采用 Cox 比例风险回归模型分析肥胖表型、CRP 与脑卒中关系,并在回归模型中加入肥胖表型与 CRP 的交互项,最后通过分层分析探讨 CRP 是否可以调节肥胖表型与脑卒中关系。结果 本研究共纳入 6 868 名研究对象,7 年随访期间,共有 421(6.13%)名研究对象发生脑卒中。Cox 比例风险回归模型显示:与 MHNO 组相比,MHO、MANO 和 MAO 组发生脑卒中风险分别上升 66%、85%和 151%,其 HR(95%CI)分别为 1.66(1.15~2.38)、1.85(1.39~2.46)和 2.51(1.92~3.29)。同时分层分析中发现,在 CRP T1 组中,与 MHNO 组相比,MHO 和 MANO 组并未增加脑卒中的发病风险 ($P > 0.05$);而在 CRP T2 中,MHO 和 MANO 组发生脑卒中的风险分别上升了 111%和 127%,其 HR(95%CI)分别为 2.11(1.11~4.02)、2.27(1.29~3.98);同样在 CRP T3 中,MHO 和 MANO 组发生脑卒中的风险分别上升了 93%和 89%,其 HR(95%CI)分别为 1.93(1.06~3.50)、1.89(1.17~3.05)。结论 CRP 可以调节中老年人肥胖表型与脑卒中的关系。

关键词:肥胖表型;C 反应蛋白;脑卒中;队列研究;调节效应

中图分类号:R743.3;R589.2 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2024)23-4411-06

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202406438

Study on the relationship between obesity phenotypes in middle-aged and elderly individuals and stroke risk, and the regulatory role of C-reactive protein

LI Sheng-nan, WANG Shu

Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

Abstract: Objective To investigate whether C-reactive protein (CRP) can modulate the relationship between obesity phenotypes and stroke risk in middle-aged and elderly individuals through a cohort study. **Methods** Utilizing data from the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS), participants from the baseline survey in 2011 and follow-ups in 2013, 2015, and 2018 were selected. Based on the participants' weight status (overweight/obese) and metabolic abnormalities, they were categorized into four obesity phenotypes: Metabolically Healthy Normal Weight (MHNO), Metabolically Healthy Overweight/Obese (MHO), Metabolically Unhealthy Normal Weight (MANO), and Metabolically Unhealthy Overweight/Obese (MAO). Additionally, participants were grouped into three categories based on CRP quartiles. The Cox proportional hazards regression model was employed to analyze the relationship between obesity phenotypes, CRP, and stroke, incorporating interaction terms between obesity phenotypes and CRP in the regression model. Finally, stratified analyses were conducted to explore whether CRP modulates the relationship between obesity phenotypes and stroke. **Results** Totally 6 868 participants were included in this study, with 421 (6.13%) experiencing a stroke during the 7-year follow-up period. The Cox proportional hazards regression model indicated that, compared to the MHNO group, the risk of stroke increased by 66%, 85%, and 151% for the MHO, MANO, and MAO groups, respectively, with hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) of 1.66 (1.15-2.38), 1.85 (1.39-2.46), and 2.51 (1.92-3.29), respectively. Furthermore, stratified analysis revealed that in the CRP T1 group, the MHO and MANO groups did not show an increased risk of stroke compared to the MHNO group ($P > 0.05$). In the CRP T2 group, the risk of stroke for the MHO and MANO groups increased by 111% and 127%, with HR and 95%CI of 2.11 (1.11-4.02) and 2.27 (1.29-3.98), respectively. Similarly, in the CRP T3 group, the risks for the MHO and

作者简介:李胜男(1987—),女,本科,护师,研究方向:疾病康复与护理

通信作者:王舒,E-mail: 277808543@qq.com

MANO groups increased by 93% and 89%, with *HR* and 95%*CI* of 1.93 (1.06–3.50) and 1.89 (1.17–3.05), respectively. **Conclusion** CRP can modulate the relationship between obesity phenotypes and stroke in middle-aged and elderly individuals.

Keywords: Obesity phenotype; C-reactive protein; Stroke; Cohort study; Moderating effect

脑卒中是一种急性神经系统疾病,其发病机制在于脑部血流的急剧中断,导致局灶性或全身性的神经功能损伤^[1]。在全球范围内,每年有超过 1 370 万人发生脑卒中,更有 550 万人因此离世^[2]。此外,脑卒中极易引起痴呆和残疾^[3],这些后遗症不仅严重影响了患者的生活品质,同时也给家庭和社会带来了沉重的负担。因此,深入研究脑卒中的预防和治疗策略尤为重要。

尽管已有研究揭示了超重/肥胖与代谢紊乱均会增加脑卒中的发病风险^[4-5]。然而基于肥胖和代谢特征定义的代谢健康超重肥胖(MHO)表型与脑卒中关系目前仍存在争议^[6-7]。此外,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP),作为一种重要的炎性标志物,其水平变化与脑卒中风险及预后紧密相关^[8-9]。

有研究发现肥胖和代谢紊乱常与炎症反应紧密相关,且不同肥胖表型间 CRP 水平存在显著差异,这提示我们在探讨肥胖表型与脑卒中关系时,必须综合考虑肥胖表型、CRP 及其相互作用的复杂性^[10-11]。目前对该部分的研究仍较少,因此,本研究针对中国中老年人进行了深入调查,旨在探究中老年人肥胖表型、CRP 对脑卒中风险的影响,并进一步分析 CRP 在其中可能发挥的调节作用。

1 材料与方法

1.1 数据来源 中国健康与养老追踪调查(China Health and Retirement Longitudinal Study, CHARLS)是一项正在进行的,旨在探讨中国中老年人健康与养老状况的纵向追踪调查^[12]。本研究选择参加 2011 年基线调查与 2013、2015 和 2018 年三次随访的研究对象,排除标准:(1)2011 年(基线)自报脑卒中病史的个体;(2)身高、体重、空腹血糖、血压、高密度脂蛋白、甘油三酯、CRP 等关键数据缺失者;(3)身体质量指数(body mass index, BMI) $<18.5\text{kg}/\text{m}^2$;(4)基线年龄 <45 岁;(5)体力活动等关键协变量缺失者,最终本研究共纳入 6 868 名研究对象。

1.2 基线调查 本研究通过标准化问卷收集了研究对象的性别、年龄、教育情况、婚姻状态、居住环境以及高血压和糖尿病史等基本信息。身体测量涵盖了研究对象的身高、体重等身体指标。血生化检测项目较多,主要包涵空腹血糖(FPG)水平、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇、糖化血红蛋白水平、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)和 CRP 等关键指标。

通过询问研究对象每周参加体力活动的类型、频率和时间计算体力活动水平。体力活动的类型分为高强度(如挖地、耕作)、中等强度(如拖地、打太极)、低强度(如家中散步、走路等)的体力活动;频率为每周的运动次数;时间分为 0、20、75、180 和 240 min 五个档次。每周体力活动时间为活动频率和时间的乘积。采用代谢当量(metabolic equivalent, MET)计算体力活动的运动量,根据国际体力活动问卷评判标准,将高强度活动的 MET 定义为 8.0,中强度活动的 MET 定义为 4.0,低强度的定义为 3.3^[13]。故体力活动水平的计算方式为: $8.0 \times$ 高强度活动每周持续时间 $+4.0 \times$ 中强度活动每周持续时间 $+3.3 \times$ 低强度活动每周持续时间^[14]。根据国际体力活动标准将体力活动水平分为低($<600\text{METs}/\text{周}$)、中($600 \sim 3\,000\text{METs}/\text{周}$)、高($>3\,000\text{METs}/\text{周}$)三个水平^[13]。

1.3 相关定义及诊断标准

1.3.1 脑卒中 基于问卷调查诊断脑卒中:“您曾经是否被医生诊断为脑卒中?”和“您第一次被诊断出或知道自己患有脑卒中是在哪一年或多少岁?”。

1.3.2 肥胖 BMI 常被用于判定研究对象的肥胖状况。 $\text{BMI} = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。根据中国成人人体重分类标准将研究对象分为两组:正常体重($18.5\text{kg}/\text{m}^2 \leq \text{BMI} < 24.0\text{kg}/\text{m}^2$)、超重/肥胖($\text{BMI} \geq 24.0\text{kg}/\text{m}^2$)。

1.3.3 代谢综合征(metabolic syndrome, Mets) 根据 NCEP-ATP III(胆固醇教育计划第三版)的准则,研究对象符合以下四个条件中的两个或以上,则可被诊断为代谢综合征^[15]:

- (1) TG 水平 $\geq 1.7\text{mmol}/\text{L}$ 或使用降脂药物;
- (2) HDL-C 水平 $< 1.03\text{mmol}/\text{L}$ (男性)或 $< 1.29\text{mmol}/\text{L}$ (女性);
- (3) FPG $\geq 5.6\text{mmol}/\text{L}$ 或药物治疗高血糖;
- (4) 收缩压(SBP) $\geq 130\text{mm Hg}$ 或舒张压(DBP) $\geq 85\text{mm Hg}$ 或使用药物治疗高血压。

1.3.4 肥胖表型 根据研究对象是否超重/肥胖及是否存在代谢异常,将研究对象分为以下四种肥胖表型:代谢健康正常体重组(metabolically healthy non-overweight/obesity, MHNO)、代谢健康超重/肥胖组(metabolically healthy overweight/obesity, MHO)、代谢异常正常体重组(metabolically abnormal non-overweight/obesity, MANO)、代谢异常超重/肥胖组(metabolically abnormal overweight/obesity, MAO)。

1.4 统计学方法 在本研究中,连续性变量采用(均值 \pm 标准差)进行描述,分类数据则通过频数和百分比表达。通过单因素方差分析或 χ^2 检验评估组间差异。根据 CRP 的三分位数将研究对象分为三组,同时利用 Cox 比例风险回归模型,在调整性别、年龄、教育状况、居住地、睡眠时间等潜在混杂因素后,分析肥胖表型、CRP 与脑卒中的关系。在回归模型中加入肥胖表型与 CRP 的交互项,结果显示交互项存在统计学意义($P < 0.05$)。基于此发现,我们进行了 CRP 三分位数的分层分析,以探索不同 CRP 水平下肥胖表型与

脑卒中的关系。数据分析使用 SPSS 26.0 软件,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象基线特征 本研究共纳入 6 868 人,其中男性 3 101(45.2%)人,女性 3 767(54.8%)人,研究对象平均年龄为(58.2 \pm 8.6)岁。在七年随访期间,共有 421(6.13%)人发生脑卒中,与没有发生脑卒中的研究对象相比,发生脑卒中者平均年龄更大,CRP 浓度更高,睡眠时间更短,吸烟、饮酒者占比更高。见表 1。

表 1 研究对象基线信息[($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

Table 1 Baseline information of research subjects ($\bar{x} \pm s$), $n(\%)$]

研究变量	全部对象	脑卒中		F/ χ^2 值	P 值
		否	是		
年龄(岁)	58.2 \pm 8.6	58.0 \pm 8.5	60.8 \pm 8.4	41.063	<0.001
睡眠时间(h)	6.4 \pm 1.9	6.4 \pm 1.8	6.2 \pm 1.9	3.882	0.049
CRP (mg/dl)	2.5 \pm 6.8	2.4 \pm 6.6	3.41 \pm 0.3	9.134	0.003
性别				1.981	0.088
男	3 101(45.2)	2 897(44.9)	204(48.5)		
女	3 767(54.8)	3 550(55.1)	217(51.5)		
教育状况				0.812	0.668
小学以下	3 167(46.1)	2 964(46.0)	203(48.2)		
小学初中	2 995(43.6)	2 819(43.7)	176(41.8)		
高中以上	706(10.3)	664(10.3)	42(10.0)		
婚姻状况				2.074	0.088
在婚同居	5 889(85.7)	5 538(85.9)	351(83.4)		
其他	979(14.3)	909(14.1)	70(16.6)		
居住地				0.079	0.411
农村	5 808(84.6)	5 454(84.6)	354(84.1)		
城市	1 060(15.4)	993(15.4)	67(15.9)		
吸烟情况				6.598	0.037
不吸烟	4 297(62.6)	4 057(62.9)	240(57.0)		
戒烟	203(3.0)	186(2.9)	17(4.0)		
吸烟	2 368(34.5)	2 204(34.2)	164(39.0)		
饮酒情况				2.312	0.137
不饮酒	5 062(73.7)	4 765(73.9)	297(70.5)		
饮酒	1 806(26.3)	1 682(26.1)	124(29.5)		
体力活动				6.413	0.041
低	4 384(63.8)	4 098(63.6)	286(67.9)		
中	522(7.6)	485(7.5)	37(8.8)		
高	1 962(28.6)	1 864(28.9)	98(23.3)		

2.2 不同肥胖表型与脑卒中发病风险 在七年随访期间,共有 421 名研究对象发生脑卒中。其中 MHNO、MHO、MANO 和 MAO 组脑卒中的发生率分别为 3.71%、5.19%、7.09%和 8.32%,呈逐渐递增趋势。在调整性别、年龄、学历、婚姻状况等混杂因素后(模型 2),以 MHNO 组作为参照,MHO、MANO 和 MAO 组发生脑卒中风险分别上升 66%、85%和 151%,其 HR(95%CI)分别为 1.66(1.15 ~ 2.38)、1.85(1.39 ~ 2.46)和 2.51(1.92 ~ 3.29)。见表 2。

2.3 CRP 与脑卒中发病风险 将 CRP 按照三分位数分为 T1、T2、T3 组。随访期间,T1、T2、T3 组分别有

107(4.64%)、128(5.62%)和 186(8.14%)人发生脑卒中。调整性别、年龄、学历、婚姻状况、居住地、教育情况、睡眠时间等混杂因素后(模型 2),T3 组发生脑卒中的风险是 T1 组的 1.65 倍(95%CI: 1.30 ~ 2.10)。见表 3。

2.4 CRP 对肥胖表型的调节效应 通过在 Cox 回归模型中引入 CRP 和肥胖表型的交互项,发现交互项的 $P < 0.05$,表明 CRP 和肥胖表型间存在调节效应。将 CRP 按照三分位数分层,研究 CRP 对肥胖表型与脑卒中关系的调节效应。从表 4 可知,在 CRP T1 层中,与 MHNO 组相比,MHO 和 MANO 组并未增加脑卒中的发病风险($P > 0.05$);而在 CRP T2 和 T3 层中,

MHO、MANO 组均显著增加了脑卒中的发病风险($P < 0.05$)。

表 2 肥胖表型与脑卒中关系

Table 2 The relationship between obesity phenotype and stroke

肥胖表型	新发病例数 / 总人数	模型 1		模型 2	
		HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
MHNO	81/2 186	1.0 (ref)		1.0 (ref)	
MHO	48/924	1.61(1.13 ~ 2.31)	0.009	1.66(1.15 ~ 2.38)	0.006
MANO	119/1 679	1.84(1.39 ~ 2.45)	<0.001	1.85(1.39 ~ 2.46)	<0.001
MAO	173/2 079	2.44(1.87 ~ 3.18)	<0.001	2.51(1.92 ~ 3.29)	<0.001

注:模型 1 调整了性别、年龄;模型 2 在模型 1 的基础上调整了教育状况、婚姻状况、居住地、吸烟、饮酒、睡眠时间、体力活动等。

表 3 CRP 三分位数与脑卒中发病风险

Table 3 CRP tertiles and the risk of stroke

CRP 分组	新发病例数 / 总人数	模型 1		模型 2	
		HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
T1	107/2 308	1.0 (ref)		1.0 (ref)	
T2	128/2 275	1.16(0.89 ~ 1.49)	0.274	1.16(0.89 ~ 1.50)	0.286
T3	186/2 285	1.66(1.30 ~ 2.11)	<0.001	1.65(1.30 ~ 2.10)	<0.001

注:CRP(C-reactive protein)为 C 反应蛋白;模型 1 调整了性别、年龄;模型 2 在模型 1 的基础上调整了教育状况、婚姻状况、居住地、吸烟、饮酒、睡眠时间、体力活动等。

表 4 CRP 对肥胖表型的调节效应

Table 4 The modifying effect of CRP on obesity phenotypes

CRP 分组	新发病例数 / 总人数	模型 1		模型 2	
		HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
T1					
MHNO	36/967	1.0 (ref)		1.0 (ref)	
MHO	9/319	0.93(0.46 ~ 2.03)	0.934	0.99(0.48 ~ 2.11)	0.987
MANO	35/614	1.45(0.91 ~ 2.31)	0.123	1.45(0.91 ~ 2.32)	0.119
MAO	27/408	2.05(1.24 ~ 3.39)	0.005	2.09(1.26 ~ 3.47)	0.004
T2					
MHNO	19/683	1.0 (ref)		1.0 (ref)	
MHO	19/338	2.12(1.12 ~ 4.01)	0.022	2.11(1.11 ~ 4.02)	0.023
MANO	35/527	2.33(1.33 ~ 4.09)	0.003	2.27(1.29 ~ 3.98)	0.004
MAO	55/727	2.82(1.67 ~ 4.78)	<0.001	2.79(1.64 ~ 4.77)	<0.001
T3					
MHNO	26/536	1.0 (ref)		1.0 (ref)	
MHO	20/267	1.87(1.03 ~ 3.37)	0.039	1.93(1.06 ~ 3.50)	0.031
MANO	49/538	1.85(1.15 ~ 2.99)	0.012	1.89(1.17 ~ 3.05)	0.010
MAO	91/944	2.24(1.44 ~ 3.49)	<0.001	2.40(1.53 ~ 3.77)	<0.001

注:模型 1 调整了性别、年龄;模型 2 在模型 1 的基础上调整了教育状况、婚姻状况、居住地、吸烟、饮酒、睡眠时间、体力活动等。

3 讨论

本研究依托于一项为期七年的纵向队列研究深入探讨了中老年人肥胖表型与脑卒中的关系,并特别关注了 CRP 在这一过程中的调节作用。研究发现肥胖表型与脑卒中发病风险相关且具有统计学意义,并且这种关系受到 CRP 水平的影响。具体而言,当 CRP 浓度处于较低水平时,MHO、MANO 表型并不会增加脑卒中的发病风险,而当 CRP 浓度处于较高水平时,肥胖表型与脑卒中风险相关且具有统计学意义。

在本研究中,我们观察到与代谢健康正常体重组

(MHNO)相比,代谢健康超重 / 肥胖组(MHO)、代谢异常正常体重组(MANO)以及代谢异常超重 / 肥胖组(MAO)均会显著增加脑卒中的发病风险。这一发现与先前的研究相一致,如 Tang 等人^[2]的研究指出,不同类型的肥胖表型与脑卒中发病风险相关且具有统计学意义,且这种风险会随着代谢异常指标数量的增多而增加,这一结果不仅凸显了代谢状况在脑卒中发病风险中的独立作用,同时也突出了预防和控制肥胖对于降低脑卒中风险的重要性。然而,也有部分研究认为 MHO 组并未增加脑卒中的风险,如欧洲白人

队列和韩国国家健康保险服务 – 样本队列的研究结果显示, 与 MHNO 组相比, MHO 组并未增加脑卒中的发病风险^[6,16], 造成该差异的原因可能与研究人群、方法学及肥胖表型的划分标准有关。

CRP 作为炎症因子, 是评估体内炎症活动的重要生物标志物。当 CRP 水平上升时, 通常意味着体内正在发生炎症反应, 这种生物标志物的增加可以作为炎症状态的预警信号, 有助于医生及时识别和干预潜在的健康问题。在本研究中, 我们观察到随着 CRP 水平的升高, 脑卒中的发病风险也呈现出上升的趋势, 这和 Yang 等人^[17]的研究结果相一致。

本研究发现 CRP 在肥胖表型与脑卒中风险之间起调节作用。首先本研究通过在回归模型中引入肥胖表型与 CRP 的交互项, 证实了两者之间存在交互作用($P < 0.05$); 其次通过进一步的分层分析发现, 在 CRP 水平较低的情况下, MHO 和 MANO 表型并不增加脑卒中的发病风险。这一结果突出了 CRP 在调节脑卒中关系中的重要作用, 降低炎症反应可以改善血脂代谢, 减少血液中 LDL-C 等有害物质的水平, 进而减轻对脑组织的损伤。值得注意的是, 据我们所知, 本研究是首次探讨 CRP 对肥胖表型与脑卒中关系的影响, 因此研究结果可能还不够充分, 未来仍需更多研究来深入理解它们之间的复杂关系。

CRP 在肥胖表型与脑卒中关系中的调节作用可能涉及多个方面。首先, 肥胖状态通常与体内慢性低度炎症状态有关, 这种炎症状态可能会加剧动脉粥样硬化进程。动脉粥样硬化是血管壁上脂质和其他物质积累的结果, 它会导致血管狭窄和硬化, 从而增加了脑卒中发病风险^[18]。其次, CRP 作为一种重要的炎症标志物, 其水平升高可能会影响血管内皮功能, 造成血管壁的损伤, 进而促进血栓形成^[19]。最后, CRP 还可能通过影响胰岛素抵抗、脂质代谢等途径, 调节肥胖、代谢综合征对脑卒中的影响^[20]。

尽管本研究提供了肥胖表型与脑卒中关系的新视角, 但仍存在一定的局限性。首先, 本研究是一项观察性研究, 可能无法确立因果关系。其次, 尽管本研究已调整多种潜在混杂因素, 但仍可能存在未测量(如饮食因素)或未完全调整的混杂因素。再次, 由于脑卒中是通过问卷调查获得的, 因此无法区分脑卒中的类型。最后, CRP 作为单一炎症标志物, 可能无法全面反映机体的炎症状态。未来的研究应考虑纳入更多炎症标志物, 并采用更为严谨的实验设计, 进一步验证肥胖表型、炎症因子与脑卒中的关系。

综上所述, 本研究发现 CRP 可以调节中老年人肥胖表型与脑卒中关系。这一发现不仅为理解和预

防中老年人脑卒中提供了新的视角和策略, 也为我们进一步研究肥胖表型、CRP 与脑卒中之间的关系提供了重要的参考。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Loh HC, Lim R, Lee KW, et al. Effects of vitamin E on stroke: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(1): 109-120.
- [2] Campbell BCV, De Silva DA, Macleod MR, et al. Ischaemic stroke[J]. *NATURE REVIEWS DISEASE PRIMERS*, 2019, 5(1): 70.
- [3] Droś J, Segiet N, Poczatek G, et al. Five-year stroke prognosis. Influence of post-stroke delirium and post-stroke dementia on mortality and disability (Research Study – Part of the PROPOLIS Study)[J]. *Neurological Sciences*, 2024, 45(3): 1109-1119.
- [4] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. Obesity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2021, 143(21): e984-e1010.
- [5] Moghadam-Ahmadi A, Soltani N, Ayooobi F, et al. Association between metabolic syndrome and stroke: a population based cohort study[J]. *BMC Endocrine Disorders*, 2023, 23(1): 131.
- [6] Lee HJ, Choi EK, Lee SH, et al. Risk of ischemic stroke in metabolically healthy obesity: A nationwide population-based study [J]. *PLOS One*, 2018, 13(3): e0195210.
- [7] Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2016, 70(10): 1024-1031.
- [8] Saito I, Maruyama K, Eguchi E. C-reactive protein and cardiovascular disease in East asians: a systematic review[J]. *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 2014, 8(Suppl 3): 35-42.
- [9] Finck T, Sperl P, Hernandez-Petsche M, et al. Inflammation in stroke: initial CRP levels can predict poor outcomes in endovascularly treated stroke patients [J]. *Frontiers in Neurology*, 2023, 14: 1167549.
- [10] Mohammadian khonsari N, Baygi F, Tabatabaei-Malazy O, et al. Association of normal weight obesity phenotype with inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1044178.
- [11] Su ZL, Efremov L, Mikolajczyk R. Differences in the levels of inflammatory markers between metabolically healthy obese and other obesity phenotypes in adults: A systematic review and meta-analysis [J]. *Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2024, 34(2): 251-269.
- [12] Tang M, Zhao Q, Yi K, et al. Association between Metabolic Phenotypes of Body Fatness and Incident Stroke: A Prospective Cohort Study of Chinese Community Residents [J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5258.
- [13] 樊萌语, 吕筠, 何平平. 国际体力活动问卷中体力活动水平的计算方法[J]. *中华流行病学杂志*, 2014, 35(8): 961-964. Fan MY, Lv J, He PP. Chinese guidelines for data processing and analysis concerning the International Physical Activity Questionnaire [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2014, 35 (8): 961-964. (In

Chinese)

- [14] Bai AY, Tao LY, Huang J, et al. Effects of physical activity on cognitive function among patients with diabetes in China: a nationally longitudinal study[J]. BMC Public Health, 2021, 21(1): 481.
- [15] Expert panel on detection EATOHBCIA. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III)[J]. JAMA: the Journal of the American Medical Association, 2001, 285(19): 2486–2497.
- [16] Sánchez-Inigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, et al. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort [J]. International Journal of Stroke, 2017, 12(2): 187–191.
- [17] Yang XJ, Zhang DD, Zhao Y, et al. Association between serum level of C-reactive protein and risk of cardiovascular events based on cohort studies [J]. Journal of Human Hypertension, 2021, 35(12): 1149–1158.
- [18] Wu HZ, Ballantyne CM. Metabolic inflammation and insulin resistance in obesity [J]. Circulation Research, 2020, 126(11): 1549–1564.
- [19] Dix C, Zeller J, Stevens H, et al. C-reactive protein, immunothrombosis and venous thromboembolism [J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1002652.
- [20] Su GY, Ning NX, Lin KH, et al. Low-Density lipoprotein cholesterol is not a major determinant of High-Sensitivity C-Reactive protein levels in People without known diabetes mellitus [J]. Metabolic Syndrome and Related Disorders, 2023, 21(10): 567–572.

收稿日期:2024-06-27

(上接第 4410 页)

- gum-chewing routine and oral,physical,and cognitive functions of community-dwelling older adults: A Kashiwa cohort study [J]. Geriatrics & Gerontology International, 2024, 24(1): 68–74.
- [34] Nakagawa S, Miura K, Arai E, et al. Oral frailty, appetite and dietary variety in late-stage older adults: A cross-sectional study [J]. Geriatrics & Gerontology International, 2024, 24(6): 626–633.
- [35] Iwasaki M, Shirobe M, Motokawa K, et al. Prevalence of oral frailty and its association with dietary variety, social engagement, and physical frailty: Results from the Oral Frailty 5-Item Checklist[J]. Geriatrics & Gerontology International, 2024, 24(4): 371–377.
- [36] Takeuchi N, Sawada NN, Ekuni D, et al. Oral diadochokinesis is related to decline in swallowing function among community-dwelling Japanese elderly: a cross-sectional study [J]. Aging Clinical and Experimental Research, 2021, 33(2): 399–405.
- [37] Parisius KGH, Wartewig E, Schoonmade LJ, et al. Oral frailty dissected and conceptualized: A scoping review [J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2022, 100: 104653.
- [38] Minakuchi SSE, Tsuga K, Ikebe K, et al. Oral hypofunction in the older population: Position paper of the Japanese Society of Gerodontology in 2016[J]. Gerodontology, 2018, 35(4): 317–324.
- [39] Kobayashi LC, Wardle J, Von Wagner C. Internet use, social engagement and health literacy decline during ageing in a longitudinal cohort of older English adults [J]. Journal of Epidemiology and Community Health, 2015, 69(3): 278–283.
- [40] Batchelor P. The changing epidemiology of oral diseases in the elderly, their growing importance for care and how they can be managed[J]. Age and Ageing, 2015, 44(6): 1064–1070.
- [41] 乔婉婉, 田海萍, 敬洁, 等. 老年人口腔衰弱患病率的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2024, 27(30): 3810–3816.
- Qiao WW, Tian HP, Jing J, et al. Meta-analysis of the Prevalence of Oral Frailty in the Elderly [J]. Chinese General Practice, 2024, 27(30): 3810–3816.(In Chinese)
- [42] Ikegami N, Yoo BK, Hashimoto H, et al. Japanese Universal health coverage: evolution, achievements, and challenges [J]. Lancet, 2011, 378(9796): 1106–1115.
- [43] Hu DY, Hong X, Li X. Oral health in China - trends and challenges [J]. International Journal of Oral Science, 2011, 3(1): 7–12.
- [44] Qu XM, Qi X, Wu B. Disparities in dental service utilization among adults in Chinese megacities: do health insurance and city of residence matter? [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020, 17(18): 6851.
- [45] Nishide A, Fujita MSU, Sato Y, et al. Income-Related inequalities in access to dental care services in Japan [J]. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2017, 14(5): 524.
- [46] Li CF, Yao N, Yin AT. Disparities in dental healthcare utilization in China[J]. Community Dentistry and Oral Epidemiology, 2018, 46(6): 576–585.

收稿日期:2024-04-12