

衰弱轨迹对类风湿关节炎的影响研究

刘岩¹, 郭鑫¹, 陶梦君², 韩玥¹, 徐亮², 左坚¹, 袁慧¹

1. 皖南医学院, 安徽 芜湖 241002; 2. 皖南医学院第一附属医院弋矶山医院

摘要:目的 通过轨迹分析探讨衰弱状态与类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)的关联,为采取针对性措施降低RA患病风险提供科学依据。方法 来源于HRS的2004—2018年美国健康和退休研究的调查数据,对2004—2010三波数据采用增长混合模型进行衰弱的潜在类别分析,并以2010年为基线数据,追踪2010—2018四波数据,分析不同衰弱状态对参与者患RA风险的关联,使用Cox比例风险模型分析描述不同衰弱状态与RA发病之间的关联。结果 基线人群共3 677人,其中男性1 337人(36.4%),女性2 340人(63.6%)。通过建立增长混合模型,确定四种衰弱轨迹,高衰弱降低组(10.6%),持续高衰弱组(20.1%),持续低衰弱组(34.0%),低衰弱升高组(35.3%)。Cox比例风险回归模型分析结果显示:在完全调整后的模型中,以低衰弱升高组为参考,持续高衰弱组患RA风险增加0.255倍($HR = 1.255, 95\% CI: 1.001 \sim 1.576$),高衰弱降低组患RA风险增加0.422倍($HR = 1.422, 95\% CI: 1.071 \sim 1.888$)。结论 衰弱是RA的危险因素,且高衰弱降低组和持续高衰弱组会增加患RA的风险。

关键词:衰弱;类风湿关节炎;增长混合模型

中图分类号:R593.22 文献标志码:A 文章编号:1003-8507(2025)12-2272-06

DOI:10.20043/j.cnki.MPM.202411446

A study of the effect of frailty trajectories on rheumatoid arthritis

LIU Yan*, GUO Xin, TAO Meng-jun, HAN Yue, XU Liang, ZUO Jian, YUAN Hui

* Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241002, China

Abstract: Objective To explore the association between frailty status and RA through trajectory analyses, and to provide a scientific basis for targeted measures to reduce the risk of RA. **Methods** Survey data from the 2004–2018 American Health and Retirement Study (HRS) were analyzed for potential categories of frailty using growth mixture models for the three waves of data from 2004–2010. Using 2010 as the baseline, four waves of data from 2010 to 2018 were tracked to analyze the association between different frailty statuses and participants' RA risk, and Cox proportional risk models were used to describe the associations between different frailty states and the development of RA. **Results** The baseline population totaled 3 677 individuals, including 1 337 (36.4%) males; 2 340 (63.6%) females. Four frailty trajectories were identified through growth mixture modeling, with a high frailty lowering group (10.6%), a persistent high frailty group (20.1%), a persistent low frailty group (34.0%), and a low frailty elevation group (35.3%). Analysis of Cox proportional risk regression modeling showed that, in the fully adjusted model with the low frailty elevation group as the reference, the persistent high frailty group had a 0.255-fold increased risk of developing RA 0.255-fold ($HR = 1.255, 95\% CI: 1.001 - 1.576$), and the risk of developing RA increased 0.422-fold in the high frailty-reduced group ($HR = 1.422, 95\% CI: 1.071 - 1.888$). **Conclusion**

Frailty is a risk factor for RA, and the risk of developing RA is increased in the high frailty reduction group and the persistent high frailty group.

Keywords: Frailty; Rheumatoid arthritis; Growth mixture modeling

类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)是一种慢性、系统性自身免疫性疾病,主要病理特征为滑膜炎与肿胀、软骨与骨破坏^[1]。其相关并发症包括血管疾病、肺间质病变、关节畸形、恶性肿瘤及抑郁症^[2]。2019年全球年龄标化发病率为13.0%^[3]。衰弱是一

种复杂的临床疾病,其特征是多个器官系统的生理能力下降^[4]。

近年来,衰弱在RA的发病机制中的潜在作用受到越来越多的关注。研究表明,衰弱可能通过多种机制促使RA的发生。例如,衰弱导致认知功能和情景记忆的下降乃至抑郁症的发生^[5-6],这些精神压力会通过影响下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴,使体内促炎因子如IL-6和TNF- α 水平升高,从而促进炎症

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82274465)

作者简介:刘岩(2000—),男,硕士在读,研究方向:公共卫生

通信作者:袁慧, E-mail: yuanhui0553@126.com

反应^[7]。在衰弱状态下,个体的应对能力下降,相关心理疾病更易转化为生理反应,进而可能成为 RA 发生的一个潜在机制^[8]。因此,衰弱可能不仅是 RA 的并发症,还可能作为 RA 的潜在促发因素,影响疾病的发生和发展^[9]。

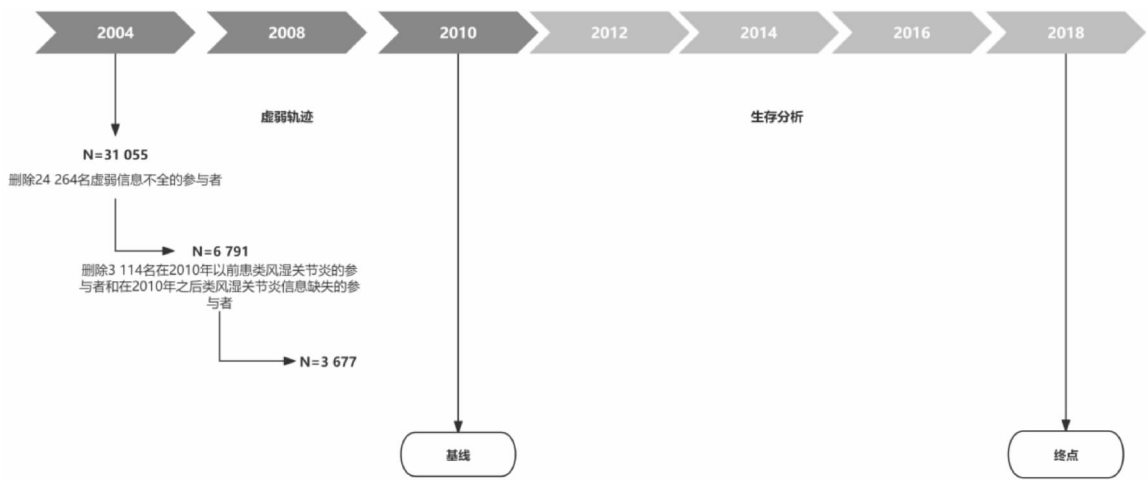
衰弱轨迹的研究提供了理解这一动态过程的重要视角。衰弱轨迹指的是个体在一段时间内衰弱状态的变化模式^[10]。在 RA 患者中,衰弱轨迹的识别和分析可以揭示衰弱状态与疾病进展之间的复杂关系。研究表明,健康问题^[11-12]、心理压力^[13]和社会支持^[14]等变化通过动态轨迹,能够较好的预测健康状况及潜在的健康风险。因此,关注衰弱和衰弱轨迹在 RA 患者中的作用,不仅有助于理解其病理机制,也为临床干预提供了新的思路,促进个体化护理和疾病管理。

虽然已有研究关注衰弱可能增加 RA 患病的风险^[15],但大多数研究未充分考虑不同衰弱状态对 RA

的关联。因此,本研究旨在利用美国健康与退休研究 (Health and Retirement Study, HRS) 数据库,通过增长混合模型 (Growth Mixture Modeling, GMM) 分析人群衰弱状态,探索不同衰弱轨迹对 RA 的发生风险,为采取个性化的干预策略有效降低患 RA 的风险提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 数据来源于美国 HRS 数据库 (Health and Retirement Study),使用 2004—2018 其中七波调查数据。HRS 是一项调查了美国约 20000 人的代表性样本的纵向研究,旨在收集美国退休居民的全国代表性样本的人口、社会、经济和健康状况数据。研究由训练有素的调查员进行面对面访谈收集数据。所有调查数据均可在网上公开获取。(Data Downloads | Health and Retirement Study)



注:纳入标准:选择 2004—2018 年的全部人群;排除标准:排除 2010 年以前衰弱信息缺失和患有类风湿关节炎的人群以及 2010—2018 年类风湿关节炎信息缺失的人群。

图 1 2004—2018 年 HRS 调查参与者遴选流程图

Fig. 1 Flowchart of the participant selection from HRS 2004 - 2018

1.2 评价指标

1.2.1 衰弱 使用 Fried 衰弱标准来评估参与者的衰弱程度。Fried 衰弱标准^[16]被验证为评估 HRS 衰弱程度的有效工具。根据其身体特征或表型描述,并客观确定为五个组成部分:消瘦(即,个人报告在 2 年内体重减轻了至少 10%)、衰弱(即,由于健康问题,参与者在举起或搬运超过 10 磅的重物时是否有任何困难,例如一袋沉重的杂货),缓慢(即,由于健康问题,参与者在长时间坐着后是否难以从椅子上站起来)、疲劳(即,参与者是否有以下任何持续或麻烦的问题:严重疲劳或疲惫?)和跌倒(即参与者在过去 2

年中是否跌倒)。

1.2.2 RA 在自我报告的医生诊断疾病中,参与者被询问“医生是否告知您患有有关节炎”,如果参与者回答是,则进一步询问参与者所患关节炎的具体类型“您患有哪种类型的关节炎?”,从而判断参与者是否患类风湿关节炎。

1.2.3 协变量 协变量指标包括年龄(< 75 岁、75 ~ 79 岁、> 80 岁)、性别(男、女)、体重指数 (BMI: 体重不足、正常、肥胖、超重)、教育程度(高中以下、高中及以上)、婚姻状况(已婚、未婚)、饮酒(有、无)和吸烟(有、无)。

1.3 统计学方法

1.3.1 一般统计分析 采用率和构成比进行统计描述,采用 χ^2 检验进行组间比较

1.3.2 衰弱轨迹分析 采用增长混合模型拟合衰弱轨迹。使用 R 4.3.2 软件进行数据整理和分析,利用 Mplus 8 软件实现轨迹拟合。基于对衰弱轨迹及相关变量的研究,初步构建 3 至 5 条轨迹,并按衰弱程度从低到高分组。如果模型结果无统计学意义,则继续拟合,直至每条轨迹的参数均达到显著性。模型选择将基于赤池信息准则(AIC)、贝叶斯信息准则(BIC)、调整后的贝叶斯信息准则(aBIC)、熵值以及调整后的 Lo - Mendell - Rubin 似然比检验(aLMR)来评估模型质量与分类准确性,最终确定最优模型^[17]。

1.3.3 Cox 回归分析 采用 Cox 比例风险模型对衰弱与 RA 的关联分析,在调整相关因素后进一步评估其关联性。为检验关联的稳健性,依次建立三个模型:模型 1 为单变量模型;模型 2 调整了人口学特征,包括年龄、性别和婚姻状况等基本变量;模型 3 在模型 2 基础上进一步调整了行为方式变量,如吸烟和饮酒等。所有检验均为双侧检验,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

1.3.4 生存时间 生存时间被定义为从基线随访时间到首次报告患病的时间(单位为年)。对于未报告患病的个体,生存时间记录至最后一次随访时间。

2 结果

2.1 基线分析 选取 2004—2018 年中进行调查的 31 055 名参与者的数据。排除了 2004 至 2010 年三波数据中 24 264 名衰弱信息缺失的参与者和 3 114 名在 2010 年之前患有 RA 的参与者以及 2010 年之后类风湿关节炎信息缺失的参与者。

表 1 介绍了参与者的人口统计学特征及各变量对患 RA 是否有统计学差异,在基线调查的 3 677 人,男性占比为 36.4%,女性占比为 63.6%。其中,大部分人有过高中以上的教育程度。有 7.6% 的人处于未婚状态。有 15.5% 的参与者表明自己患有 RA。在不同衰弱状态中。高衰弱降低组占比为 10.6%,持续高衰弱组占比为 20.1%,持续低衰弱组占比为 34.0%,低衰弱升高组占比为 35.3%。在各变量中,性别($P = 0.031$),受教育程度($P = 0.019$),饮酒($P = 0.001$),BMI($P = 0.023$),衰弱($P = 0.009$)等变量对 RA 具有统计学意义。

表 1 调查对象的人口学特征[n(%)]

Table 1 Demographic characteristics of survey respondents[n(%)]

变量	分组	总数(n,%)	患 RA(n,%)	不患 RA(n,%)	χ^2	P
年龄(岁)	<75	1 332(36.2)	211(37.0)	1 121(36.1)	1.154	0.562
	75~79	1 139(31.0)	183(32.1)	956(30.8)		
	>80	1 206(32.8)	176(30.9)	1 030(33.2)		
性别	男	1 337(36.4)	230(40.4)	1 107(35.6)	4.640	0.031
	女	2 340(63.6)	340(59.6)	2 000(64.4)		
教育程度	高中以下	31(0.8)	10(1.8)	21(0.7)	5.473	0.019
	高中及以上	3 646(99.2)	560(98.2)	3 086(99.3)		
饮酒	是	1 617(44.0)	216(37.9)	1 401(45.1)	10.126	0.001
	否	2 060(56.0)	354(62.1)	1 706(54.9)		
吸烟	是	1 325(36.0)	220(38.6)	1 105(35.6)	1.920	0.166
	否	2 352(64.0)	350(61.4)	2 002(64.4)		
婚姻状况	是	3 398(92.4)	526(92.3)	2 872(92.4)	0.017	0.897
	否	279(7.6)	44(7.7)	235(7.6)		
BMI(kg/m ²)	<24.9	468(12.7)	68(12.0)	400(12.9)	7.548	0.023
	25~30	926(25.2)	120(21.1)	806(25.9)		
	>30	2 283(62.1)	382(67.0)	1 901(61.2)		
衰弱状态	Class1	739(20.1)	129(22.6)	610(19.6)	11.528	0.009
	Class2	1 298(35.3)	191(33.5)	1 107(35.6)		
	Class3	391(10.6)	78(13.7)	313(10.1)		
	Class4	1 249(34.0)	172(30.2)	1 077(34.7)		

2.2 轨迹分析

2.2.1 增长混合模型 通过不同组的 AIC 和 aBIC 的比较表明,第 4 组被选为最佳拟合模型。与第 3 组相比,第 4 组的拟合指数较高,包括较低的 AIC (26 138. 767)、BIC(26 244. 334)和 aBIC(26 190. 317),这些表明整体拟合效果更好。与第 5 组相比(AIC:16 148. 763, BIC:16 272. 96, aBIC:16 209. 409),它的拟合指数虽然较低,然而第 5 组与第四组比较的 P 值为 1. 000,差异并无统计学意义。aLMR 检验结果显著 ($P < 0. 05$);另外,第 4 组中每一类别的参与者人数均超过总数的 5%,这使得第 4 组更为稳定。因此,第 4 组为最佳拟合模型,见表 2。

表 2 混合增长模型拟合指数

Table 2 Mixed growth model fit indices

分组	AIC	BIC	aBIC	P
2	30 485. 399	30 553. 707	30 518. 755	<0. 001
3	30 269. 012	30 355. 950	30 311. 465	<0. 001
4	26 138. 767	26 244. 334	26 190. 317	0. 027
5	16 148. 763	16 272. 960	16 209. 409	1. 000

2.2.2 衰弱轨迹分析 老年人的衰弱轨迹, Class1 为持续高衰弱组, Class2 为低衰弱升高组, Class3 为高衰弱下降组, Class4 为持续低衰弱组, 见图 2。

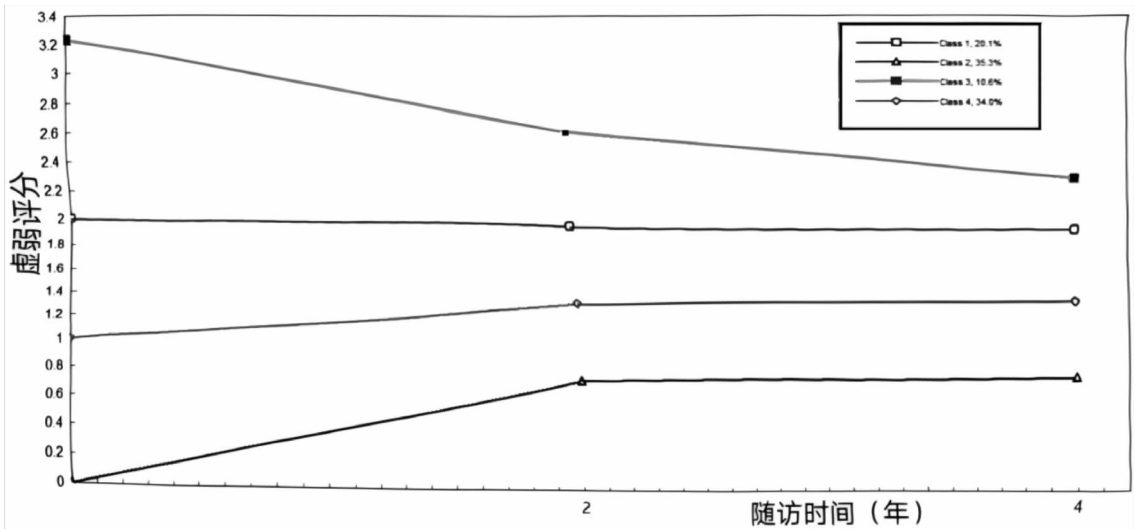


图 2 衰弱状态轨迹

Fig. 2 Frailty state trajectory

2.3 衰弱轨迹与类风湿关节炎之间的关联 表 3 介绍了三种模型,模型 1 表示衰弱与 RA 的 Cox 回归模型,并无其他混杂因素,模型 2 表示在模型 1 的基础上调整年龄,性别;而模型 3 表示在模型 1 和模型 2 的基础上对所有协变量进行调整。在模型 1 中,与参照组(低衰弱升高组)相比,高衰弱降低组和持续高衰

弱组更易导致 RA 的发生。模型 2 中,在调整人口学特征后,高衰弱降低组和持续高衰弱组仍增加患 RA 风险,年龄,性别并未加强衰弱与 RA 之间的关联。模型 3 中,研究显示,在调整所有变量之后,并未发现其他协变量加强衰弱与 RA 之间的关联。

表 3 衰弱的轨迹模型与类风湿关节炎的 cox 回归模型分析结果 [HR(95% CI)]

Table 3 Results of the analysis of the trajectory model of frailty with the cox regression model of rheumatoid arthritis[HR(95% CI)]

变量	分组	模型 1	P	模型 2	P	模型 3	P
衰弱状态	(class1)	1. 225(0. 9793 ~ 1. 532)	0. 076	1. 278(1. 020 ~ 1. 603)	0. 033	1. 255(1. 001 ~ 1. 576)	0. 049
	(class2)	1. 000(Ref.)	-	1. 000(Ref.)	-	1. 000(Ref.)	-
	(class3)	1. 434(1. 102 ~ 1. 867)	0. 007	1. 545(1. 180 ~ 2. 022)	0. 002	1. 422(1. 071 ~ 1. 888)	0. 015
	(class4)	0. 942(0. 766 ~ 1. 158)	0. 571	0. 965(0. 785 ~ 1. 189)	0. 739	0. 958(0. 779 ~ 1. 180)	0. 689
年龄(岁)	<75			1. 000(Ref.)	-	1. 000(Ref.)	-
	75 ~ 79			1. 013(0. 831 ~ 1. 235)	0. 899	1. 029(0. 843 ~ 1. 255)	0. 777
	>80			0. 909(0. 743 ~ 1. 111)	0. 349	0. 935(0. 763 ~ 1. 146)	0. 520
性别	男			1. 000(Ref.)	-	1. 000(Ref.)	-
	女			0. 801(0. 675 ~ 1. 951)	0. 011	0. 834(0. 697 ~ 0. 996)	0. 045

(续表)

变量	分组	模型 1	P	模型 2	P	模型 3	P
教育程度	高中及以上					0.536(0.277~1.040)	0.064
	高中以下					1.000(Ref.)	-
是否吸烟	是					0.937(0.787~1.116)	0.458
	否					1.000(Ref.)	-

3 讨论

本研究利用 2004—2018 年的 HRS 数据,纵向分析美国退休人群的不同衰弱程度与 RA 之间的关联,使用增长混合模型发现衰弱的潜在类别。在研究中,我们确定了四条不同的衰弱轨迹类别,高衰弱降低组,持续高衰弱组,持续低衰弱组和低衰弱程度升高组。数据显示,以低衰弱程度升高组人群为对照,高衰弱降低组和持续高衰弱组增加了患 RA 的风险,而持续低衰弱组并无显著影响。值得注意的是,高衰弱程度降低组和持续高衰弱组的风险显著高于持续低衰弱组,显示高衰弱状态在 RA 的发病中发挥关键作用。因此,在临床实践中,早期识别和干预衰弱状态,尤其是针对高风险的高衰弱状态降低组、持续性高衰弱程度具有重要意义。尽管结果显示衰弱程度有所改善,但仍处于较高的衰弱状态中,患病的风险仍然存在。研究显示,在调整人口学特征后,各年龄段之间并未加强衰弱与 RA 之间的关联,且无统计学意义,然而在一项八年的回顾性队列研究中却显示,在进行相应的人口学调整后,衰弱程度会随着年龄的增加而增加,进而增加 RA 发生的风险^[18]。在进一步完全调整后,并未发现相关因素加强衰弱程度与 RA 的关联。

研究表明,在机制方面,衰弱可能通过与慢性炎症,免疫系统功能失调和代谢异常的联系间接导致 RA 的发生。一方面衰弱状态通常伴随慢性炎症,表现为促炎性细胞因子的持续升高^[19]。这种炎症环境可能促进自身免疫反应的激活,从而诱发 RA^[20];另外一方面,衰弱患者的免疫系统通常表现出过度激活或免疫监视能力下降^[21]。这种免疫失调状态可能导致身体对自身抗原的异常反应,最终引发 RA 的发生^[22]。衰弱还与氧化应激和线粒体功能障碍有关,这些因素会进一步加剧炎症反应,并可能通过多种信号通路促进 RA 的发病^[23],此外,衰弱与肌肉减少症的发生密切相关,肌肉质量和力量的下降不仅会导致身体功能的衰退,还可能影响代谢功能^[24]。这些机制的发生均进一步增加 RA 的发生风险。衰弱还可能与内分泌系统的功能失调有关,特别是下丘脑-垂体-肾上腺轴的变化。衰弱状态下,HPA 轴功能紊乱,从而导致应激激素(如皮质醇)的异常分泌。长期

的皮质醇水平升高可能抑制免疫系统,破坏免疫耐受性,增加自身免疫反应的可能性,从而诱发 RA^[25]。

虽然该研究数据来源于美国公共数据库 HRS,数据具有一定代表性。但该研究还存在一些缺陷,由于来源于美国公共数据库,并不能代表对其他国家的衰弱与 RA 之间的关联,导致结果外推受限。此外,在对 HRS 数据进行提取,处理和分析时,我们对调查期间早期失访,或身体衰弱的老年人被排除在外,因此不能排除选择偏倚。另一方面,在处理基线时仅选取体重指数,吸烟史和饮酒史,并未评估了相关心理及环境因素。这些因素会在多大程度上进一步影响老年人衰弱轨迹,还需未来进行进一步研究。

综上所述,在美国退休人群中,存在衰弱的潜在类别,且这些潜在类别对 RA 均呈现危险因素,即不同的衰弱程度在一定程度上会增加 RA 患病的风险。因此,对于老年人来说,预防及延缓衰弱的发生,维持良好的健康状态以及保持良好的生活方式也是有一定必要的。

利益冲突声明 本研究不存在任何利益冲突

参考文献

- [1] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis[J]. Cells, 2020, 9(4): 880.
- [2] Wu D, Luo YH, Li T, et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 1051082.
- [3] Yu FY, Chen HW, Li Q, et al. Secular trend of mortality and incidence of rheumatoid arthritis in global, 1990 - 2019: an age period cohort analysis and joinpoint analysis[J]. BMC Pulmonary Medicine, 2023, 23(1): 356.
- [4] Dent E, Martin FC, Bergman H, et al. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions[J]. Lancet, 2019, 394(10206): 1376 - 1386.
- [5] Peng C, Burr JA, Yuan Y, et al. Physical frailty and cognitive function among older Chinese adults: the mediating roles of activities of daily living limitations and depression[J]. The Journal of Frailty & Aging, 2023, 12(3): 156 - 165.
- [6] Coventry PA, Mcmillan D, Clegg A, et al. Frailty and depression predict instrumental activities of daily living in older adults: A population-based longitudinal study using the CARE75+ cohort[J]. PLOS One, 2020, 15(12): e0243972.
- [7] Walker JG, Littlejohn GO, Memurray NE, et al. Stress system response and rheumatoid arthritis: a multilevel approach[J]. Rheumatology, 1999, 38(11): 1050 - 1057.

- [8] Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, et al. Frailty predicts new and persistent depressive symptoms among community – dwelling older adults: findings from Singapore longitudinal aging study [J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2014, 15 (1): 76. e7 – 76. e12.
- [9] Salaffi F, De angelis R, Farah S, et al. Frailty as a novel predictor of achieving comprehensive disease control (CDC) in rheumatoid arthritis [J]. *Clinical Rheumatology*, 2021, 40 (12): 4869 – 4877.
- [10] 陈蕾. 社会经济地位对中国老年人虚弱指数和虚弱轨迹的影响 – 基于生命历程的视角 [J]. *中国社会科学院大学学报*, 2023, 43(4): 83 – 102.
- Chen L. The impact of socioeconomic status on the frailty index and frailty trajectories of Chinese older adults: A life course – based perspective [J]. *Journal of Chinese Academy of Social Sciences University*, 2023, 43(4): 83 – 102. (In Chinese)
- [11] Dai HJ, Li F, Bragazzi NL, et al. Distinct developmental trajectories of body mass index and diabetes risk: A 5 – year longitudinal study of Chinese adults [J]. *Journal of Diabetes Investigation*, 2020, 11(2): 466 – 474.
- [12] Aggio D, Papachristou E, Papacosta O, et al. Trajectories of physical activity from midlife to old age and associations with subsequent cardiovascular disease and all – cause mortality [J]. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2020, 74(2): 130 – 136.
- [13] Peristera P, Platts LG, Magnusson hanson LL, et al. A comparison of the B – spline group – based trajectory model with the polynomial group – based trajectory model for identifying trajectories of depressive symptoms around old – age retirement [J]. *Aging & Mental Health*, 2020, 24(3): 445 – 452.
- [14] Chamberlain AM, St sauver JL, Jacobson DJ, et al. Social and behavioural factors associated with frailty trajectories in a population – based cohort of older adults [J]. *BMJ Open*, 2016, 6(5): e011410.
- [15] Germonpré S, Mulier S, Falzon L, et al. Prevalence of frailty and pre – frailty in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta – analysis [J]. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2023, 41(7): 1443 – 1450.
- [16] Dent E, Morley JE, Cruz – Jentoft AJ, et al. Physical frailty: ICF SR international clinical practice guidelines for identification and management [J]. *Journal of Nutrition Health & Aging*, 2019, 23(9): 771 – 787.
- [17] Welstead M, Luciano M, Russ TC, et al. Heterogeneity of frailty trajectories and associated factors in the Lothian birth cohort 1936 [J]. *Gerontology*, 2022, 68(8): 861 – 868.
- [18] Chu WM, Ho HE, Yeh CJ, et al. Self – rated health trajectory and frailty among community – dwelling older adults: evidence from the Taiwan Longitudinal Study on Aging (TLISA) [J]. *BMJ Open*, 2021, 11(8): e049795.
- [19] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta – analysis [J]. *Ageing Research Reviews*, 2016, 31: 1 – 8.
- [20] Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age – associated diseases [J]. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 2014, 69 Suppl 1: S4 – S9.
- [21] Kapse B, Budev MM, Singer JP, et al. Immune aging: biological mechanisms, clinical symptoms, and management in lung transplant recipients [J]. *Frontiers in Transplant*, 2024, 3: 1356948.
- [22] Xia S, Zhang X, Zheng S, et al. An update on inflamm – aging: Mechanisms, prevention, and treatment [J]. *Journal of Immunology Research*, 2016, 2016: 8426874.
- [23] El assar M, Angulo J, Rodríguez – Mañas L. Frailty as a phenotypic manifestation of underlying oxidative stress [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2020, 149: 72 – 77.
- [24] Baker JF, Mostoufi – Moab S, Long J, et al. Intramuscular fat accumulation and associations with body composition, strength, and physical functioning in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Care & Research*, 2018, 70(12): 1727 – 1734.
- [25] Spies CM, Straub RH, Cutolo M, et al. Circadian rhythms in rheumatology – a glucocorticoid perspective [J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2014, 16(2): S3.

收稿日期: 2024-11-24

(上接第 2256 页)

- [29] Vela – Soria F, Ballesteros O, Zafra – Gómez A, et al. A multiclass method for the analysis of endocrine disrupting chemicals in human urine samples. Sample treatment by dispersive liquid – liquid microextraction [J]. *Talanta*, 2014, 129: 209 – 218.
- [30] Guo T, Meng XY, Liu XK, et al. Associations of phthalates with prostate cancer among the US population [J]. *Reproductive Toxicology*, 2023, 116: 108337.
- [31] Wang X, Hu ZF, Jin YM, et al. Exploring the relationships between exposure levels of bisphenols and phthalates and prostate cancer occurrence [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2024, 474: 134736.
- [32] Minister of Health. Sixth report on human biomonitoring of environmental chemicals in Canada [EB/OL]. [2025 – 05 – 11]. <https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/sixth-report-human-biomonitoring/publ-eng.pdf>.
- [33] Dualde P, León N, Sanchis Y, et al. Biomonitoring of phthalates, bisphenols and parabens in children: exposure, predictors and risk assessment [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2021, 18(17): 8909.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention of U. S. . National report on human exposure to environmental chemicals [EB/OL]. [2025 – 05 – 11]. <https://www.cdc.gov/biomonitoring/resources/national-exposure-report.html>
- [35] Jacobson MH, Hamra GB, Monk C, et al. Prenatal exposure to nonpersistent environmental chemicals and postpartum depression [J]. *JAMA Psychiatry*, 2024, 81(1): 67 – 76.
- [36] Al – Saleh I, Elkhatib R, Alnuwaysir H, et al. The cumulative risk assessment of phthalates exposure in preterm neonates [J]. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 2023, 248: 114112.

收稿日期: 2025-02-11