

• 专科护理 •  
• 论 著 •

# 住院癌症患者衰弱风险预测模型的构建与验证

秦岚<sup>1</sup>, 叶艳欣<sup>1</sup>, 方庆虹<sup>1</sup>, 梁静文<sup>1</sup>, 陈晓薇<sup>2</sup>, 李苑丹<sup>3</sup>, 张立力<sup>1</sup>

**摘要:**目的 调查住院癌症患者发生衰弱的危险因素,构建风险预测模型并检验预测效果。方法 选取广州市2所三级甲等医院住院癌症患者570例,分为建模集422例和验证集148例。采用一般资料调查表、Fried衰弱表型、安德森症状评估量表、医院焦虑抑郁量表、中文版失志量表、营养风险筛查2002、Barthel指数量表进行调查,同期收集患者的白细胞介素-6、C-反应蛋白等实验室指标,应用logistic回归分析筛选衰弱的独立危险因素,构建风险预测模型。**结果** 住院癌症患者衰弱发生率为33.7%,衰弱的影响因素分别为:造口、营养状况、抑郁、神经心理症状群、消化道症状群、D-二聚体、白细胞介素-6。建模集和验证集ROC曲线下面积为0.788、0.735;Brier得分分别为0.205,校准斜率为0.625,决策曲线分析表明模型具有一定的临床可用性。**结论** 住院癌症患者衰弱发生率较高,构建的列线图预测模型具有较好的风险预测价值,可有效识别和筛选住院癌症衰弱高危人群。

**关键词:**癌症; 衰弱; 症状群; 焦虑; 抑郁; 营养不良; 失志; 风险预测模型; 列线图

**中图分类号:**R473.73 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2022.09.028

**Construction and validation of frailty risk prediction model for hospitalized cancer patients** Qin Lan, Ye Yanxin, Fang Qinghong, Liang Jingwen, Chen Xiaowei, Li Wandan, Zhang Lili. Nursing School of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract:** **Objective** To identify the risk factors for frailty in hospitalized cancer patients, and to build a risk prediction model and test the predictive power. **Methods** Totally, 570 cancer patients hospitalized in two class A tertiary hospitals in Guangzhou were selected and divided into a modeling set of 422 and a validation set of 148. A self-designed sociodemographic data questionnaire, the Fried Frailty Phenotype, M. D. Anderson Symptom Inventory, Hospital Anxiety and Depression Scale, Demoralization Scale Mandarin Version, Nutritional Risk Screening 2002 and Barthel Index were used for survey, and the laboratory indicators such as interleukin-6 and C-reactive protein were collected at the same time. Risk factors of frailty in hospitalized cancer patients were identified through logistic regression analysis to determine the risk prediction model. **Results** The prevalence of frailty in hospitalized cancer patients was 33.7%. The predictors of frailty were stoma, nutritional status, depression, neuropsychological symptom cluster, gastrointestinal symptom cluster, D-dimer and interleukin-6. The area under the ROC curve of the modeling set and validation set was 0.788 and 0.735 respectively. The Brier score was 0.205 and the calibration slope was 0.625. The decision curve analysis demonstrated that the nomogram was clinically useful. **Conclusion** The prevalence of frailty in hospitalized cancer patients is relatively high. The nomogram prediction model has satisfactory predictive power, which can be used for identifying and screening frailty in hospitalized cancer patients.

**Key words:** cancer; frailty; symptom cluster; anxiety; depression; malnutrition; demoralization; risk prediction model; nomogram

数据显示,2020年中国新发癌症人数457万,癌症负担进一步加重<sup>[1]</sup>。随着临床治疗方法和手段的更新,恶性肿瘤生存率呈现逐渐上升趋势<sup>[2]</sup>,癌症患者的生活质量越来越受到关注。衰弱是由一系列因素引起的,导致个体在一个或多个功能领域(生理、心理、社会)遭受损失,并增加不良后果风险的动态状态<sup>[3]</sup>。癌症患者由于受到手术、化疗等综合治疗的复杂影响,生理储备下降,极易发生衰弱。衰弱会使癌症患者的依赖性增强,治疗耐受性降低,增加其术后并发症发生、疾病进展及死亡的风险,严重影响患者的生活质量,并

且会增加再入院率和医疗费用,给家庭和社会带来沉重的照护负担<sup>[4]</sup>。如能早期识别衰弱并给予相应处理,衰弱前期可被逆转至健康状态,一些衰弱状态也可被逆转至衰弱前期,还可降低失能患病率、长期照护的需求及医疗资源投入。国外学者对癌症患者的衰弱状况高度重视,已建立数据库开展相关追踪研究<sup>[5]</sup>,我国关于癌症患者的衰弱研究尚处于初级阶段,且主要聚焦于老年癌症人群及化疗期癌症患者的衰弱现况研究,尚未针对住院癌症患者构建衰弱风险预测模型。因此,本研究探讨住院癌症患者衰弱的危险因素,构建基于列线图的风险预测模型,以期为早期识别并预防住院癌症患者的衰弱提供依据。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 采用便利抽样法,选取入住广州市2所三级甲等医院的570例癌症患者为研究对象。纳入标准:①年龄≥18岁;②经组织学或细胞学诊断为恶性肿瘤;③住院时间≥1d;④患者和家属知情同意;

作者单位:1.南方医科大学护理学院(广东 广州,510515);2.南方医科大学南方医院肝脏肿瘤中心;3.南方医科大学珠江医院放疗科

秦岚:女,硕士在读,学生

通信作者:张立力,zhanglili\_gz@126.com

科研项目:2019年广州市科技计划项目(201904010129);2021年广东省大学生创新训练项目(S202112121120)

收稿:2021-12-14;修回:2022-01-28

⑤意识清楚,沟通无障碍。排除标准:①患有其他严重躯体、精神疾病或发生严重并发症;②处于疾病急性期或急性发作后恢复期。采用因变量事件数法<sup>[6]</sup>(Events Per Variable, EPV)计算样本量,即因变量发生的事件数不少于模型中纳入自变量个数乘以的倍数。基于前期调研预计危险因素为 20 个,EPV 取值 $\geq 5$ 才能保证结果的稳定,可得出本研究所需的有效样本量至少为 100 例,经前期 30 例小样本测得衰弱发生率为 30%,需要纳入的患者数量为 334 例,再考虑 10%的失访率,因此建模集样本量应不少于 372 例。根据风险预测模型外部验证的样本量一般为建模集样本量 1/4~1/2 的原则<sup>[7]</sup>,考虑 10%的失访率,因此验证集样本量应为 104~207 例。按照时间顺序将 2020 年 12 月至 2021 年 9 月入住广州市 1 所三级甲等医院的 422 例患者作为建模集,2021 年 10~11 月入住广州市另 1 所三甲甲等医院的 148 例患者作为验证集。本研究通过南方医科大学南方医院伦理委员会批准(NFEC-2021-063)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 调查工具

**1.2.1.1 一般资料调查表** 由研究者自行编制,包括社会人口学特征和疾病资料两部分。前者包括年龄、性别、文化程度、居住情况等;后者包括疾病信息和实验室检查结果,如疾病类型、病程、TNM 分期、手术类型、转移情况、白细胞介素-6、C-反应蛋白、降钙素原、红细胞计数、血红蛋白浓度、红细胞沉降率、D-二聚体、三酰甘油等,以上结果均来源于患者的病历和衰弱评估当天的实验室检查报告,若评估当天没有检测,则选取病历中与衰弱评估日期最近 1 次的实验室检查结果。

**1.2.1.2 Fried 衰弱表型** 用于评估研究对象的衰弱状态,共 5 条诊断指标。①非意向性体质量下降:在过去 1 年内体质量下降 $\geq 3$  kg 或 $\geq 5\%$ 。②疲乏:在过去 1 周中出现“我感觉做任何事情都比较费力,缺乏干劲”超过 3 d,患者自评是或否。③行走速度下降:行走 5 m 所需要的时间。判断标准为:男性,身高 $\leq 173$  cm,用时 $\geq 7$  s;身高 $> 173$  cm,用时 $\geq 6$  s。女性,身高 $\leq 159$  cm,用时 $\geq 7$  s;身高 $> 159$  cm,用时 $\geq 6$  s。④握力低:使用 CAMRY 电子握力计(型号 EH101)测量,本研究在纸质版问卷调查当天测量,左右手各测量 1 次,取 2 次平均值。判断标准为:男性,BMI $\leq 24$ ,握力 $\leq 29$  kg;BMI 为 24.1~26.0,握力 $\leq 30$  kg;BMI 为 26.1~28.0,握力 $\leq 30$  kg;BMI $> 28$ ,握力 $\leq 32$  kg。女性,BMI $\leq 23$ ,握力 $\leq 17$  kg;BMI 为 23.1~26.0,握力 $\leq 17.3$  kg;BMI 为 26.1~29.0,握力 $\leq 18$  kg;BMI $> 29$ ,握力 $\leq 21$  kg。⑤躯体活动量降低:以国际体力活动问卷-短卷(IPAQ)评估, $\leq 600$  MET-min/周为活动降低。满足 3 项及以上为衰弱,满足 1~2 项为衰弱前期<sup>[8]</sup>。

**1.2.1.3 安德森症状评估量表** 用于评估研究对象

过去 24 h 症状的严重程度,包含 13 个症状条目。各条目采用 0~10 分计分,0 分表示无症状,1~3 分为轻度,4~6 分为中度,7~10 分为重度。中文版量表具有良好的信效度<sup>[9]</sup>。本研究中该量表的 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.848。

**1.2.1.4 医院焦虑抑郁量表** 用于评估研究对象的焦虑、抑郁情况。每个分量表各 7 个条目,采用 0~3 分评分,分量表得分 0~7 分为无症状,8~10 分为症状可疑,11~21 分为肯定存在症状<sup>[10]</sup>。本研究中焦虑、抑郁分量表的 Cronbach's  $\alpha$  系数均为 0.833。

**1.2.1.5 中文版失志量表** 由 Kissane 等<sup>[11]</sup>编制,共 24 个条目。选项“非常不同意”至“非常同意”分别计 0~4 分,总分 96 分。得分越高表明失志现象越严重,高于 30 分诊断为高失志。采用洪晓琪等<sup>[12]</sup>汉化的中文版量表,在本研究中的 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.908。

**1.2.1.6 营养风险筛查 2002** 用于评估研究对象是否存在营养不良风险,该工具包括疾病严重程度评分、营养受损评分(体重指数、近期体质量变化和膳食摄入变化)、年龄评分( $> 70$  岁),评分 $\geq 3$  分为存在营养风险<sup>[13]</sup>。

**1.2.1.7 Barthel 指数量表** 用于评估研究对象的日常活动能力,包括 10 个条目。根据患者完成每项内容所需要帮助的程度分别计 10 分、5 分、0 分,总分 100 分,61~100 分为生活基本自理,41~60 分为生活部分自理,0~40 分为生活完全不能自理,依赖明显或完全依赖。

**1.2.2 资料收集方法** 由经过统一培训的 5 名研究者采用统一指导语说明研究目的,获得知情同意,并由患者签署知情同意书。随后评估患者衰弱情况,并发放纸质问卷。对部分填写问卷困难者采用询问的方式,由研究者代为填写。发放问卷 577 份,7 份问卷填写不完整视为无效问卷,共回收 570 份有效问卷,问卷有效率为 98.8%。

**1.2.3 统计学方法** 应用 SPSS25.0 软件进行数据分析。计量资料不符合正态分布,采用  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,均数作为辅助评价数据。采用探索性因子分析,结合方差最大正交旋转法,提取特征值 $> 1$  且因子载荷 $> 0.35$  的症状组成症状群,症状群内症状得分总和作为自变量,采用非参数 Mann-Whitney  $U$  检验进行组间比较。计数资料采用频数、百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。将单因素分析有统计学意义的变量纳入 logistic 回归。通过 R Studio(4.1.1) 软件构建列线图风险预测模型。采用 Bootstrap 自抽样法对模型进行内部验证,利用验证集数据对模型进行外部验证。绘制 ROC 曲线、校正曲线及临床决策曲线(Decision Curve Analysis, DCA)。

## 2 结果

**2.1 住院癌症患者一般资料** 570 例患者中,男 361 例,女 209 例;年龄 18~85(54.08 $\pm$ 12.58)岁。食管癌 22 例,胃癌 52 例,结直肠癌 105 例,肝癌 126 例,

肺癌 125 例,鼻咽癌 37 例,乳腺癌 16 例,子宫内膜癌 16 例,其他癌症 71 例。TNM 分期: I 期 29 例, II 期 82 例, III 期 149 例, IV 期 310 例。未手术 442 例,姑息性手术 58 例,根治性手术 70 例。病程 < 1 个月 110 例, 1~ 个月 102 例, 3~ 6 个月 102 例, > 6 个月 256 例。首次确诊 436 例,复发 46 例,转移 75 例,有肿瘤病史的新发肿瘤 13 例。有化疗史 327 例,有放疗史 96 例。

**2.2 住院癌症患者衰弱发生情况** 570 例患者中,无衰弱 91 例,衰弱前期 287 例,衰弱 192 例,衰弱发生率为 33.7%。非意向性体质量下降 259 例,疲乏 267 例,行走速度下降 154 例,握力低 253 例,躯体活动量降低 192 例。焦虑发生率 19.1%,抑郁发生率 24.7%,高失志状态 41.6%。

**2.3 住院癌症患者症状发生情况及症状群** 对建模集安德森症状评估量表中的 13 个症状进行探索性因子分析显示, KMO 统计量为 0.855, Bartlett 球形检验  $\chi^2 = 1\ 556.020 (P < 0.01)$ , 适于因子分析。提取特征值 > 1 的因子共 3 个,对总方差的贡献率为 52.843%。根据症状特点,将因子命名为神经心理症状群、消化道症状群及躯体症状群。见表 1。

表 1 住院癌症患者症状发生情况及症状群提取 (n = 422)

症状	发生率 [例(%)]	严重程度		因子载荷		
		M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	$\bar{x}$	神经心理	消化道	躯体
苦恼	256(60.7)	1.00(0.00,4.00)	2.16	<b>0.721</b>	0.205	0.250
健忘	231(54.7)	1.00(0.00,3.00)	1.75	<b>0.428</b>	-0.113	0.375
嗜睡	187(44.3)	0.00(0.00,2.25)	1.40	<b>0.659</b>	0.264	0.036
口干	240(56.9)	1.00(0.00,3.00)	2.00	<b>0.612</b>	0.158	0.109
悲伤感	183(43.4)	0.00(0.00,2.00)	1.39	<b>0.720</b>	0.280	0.254
恶心	118(28.0)	0.00(0.00,1.00)	0.95	0.225	<b>0.829</b>	0.110
食欲下降	187(44.3)	0.00(0.00,3.00)	1.83	0.371	<b>0.568</b>	0.236
呕吐	88(20.9)	0.00(0.00,0.00)	0.72	0.182	<b>0.821</b>	0.081
疼痛	219(51.9)	1.00(0.00,3.00)	2.05	-0.014	0.305	<b>0.709</b>
疲劳	278(65.9)	2.00(0.00,5.00)	2.83	0.127	0.366	<b>0.675</b>
睡眠不安	322(76.3)	3.00(1.00,4.25)	2.95	0.221	0.075	<b>0.688</b>
气短	143(33.9)	0.00(0.00,2.00)	1.10	0.334	0.159	<b>0.371</b>
麻木感	168(39.8)	0.00(0.00,2.00)	1.35	0.277	-0.168	<b>0.492</b>
特征值	—	—	—	4.519	1.297	1.054
累积方差	—	—	—	34.760	44.735	52.843
贡献率(%)	—	—	—	—	—	—

**2.4 无衰弱与衰弱住院癌症患者资料比较有统计学**

表 2 无衰弱与衰弱住院癌症患者资料比较有统计学意义的项目

组别	例数	有造口 [例(%)]	日常生活能力[例(%)]		有营养风险 [例(%)]	焦虑 [分,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	抑郁 [分,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	失志 [分,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	神经心理症状群 [分,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	消化道症状群 [分,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	躯体症状群 [分,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]
			完全独立	部分依赖							
无衰弱组	288	5(1.7)	266(92.4)	22(7.6)	53(18.4)	2.0(1.0,5.0)	2.0(1.0,5.0)	28.0(23.3,35.0)	6.0(2.0,10.0)	0.0(0.0,3.0)	7.0(3.0,13.0)
衰弱组	134	9(6.7)	114(85.1)	20(14.9)	40(29.9)	4.0(2.0,7.0)	5.0(2.0,8.0)	35.0(25.0,42.0)	11.0(6.0,17.0)	5.0(0.0,10.0)	12.0(7.0,20.0)
$\chi^2/Z$		5.604	5.418	6.976	-4.837	-6.341	-3.866	-6.759	-6.121	-6.064	
P		0.018	0.020	0.008	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
组别	例数	白细胞介素-6 [pg/ml.,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	C-反应蛋白 [ng/L.,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	降钙素原 [ng/ml.,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	红细胞计数 [ $\times 10^{12}/L.,M(P25,P75)]$	血红蛋白 [g/L.,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	红细胞沉降率 [mm/h.,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	D-二聚体 [ng/L.,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	三酰甘油 [mg/L.,M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]		
无衰弱组	288	8.8(1.1,21.4)	7.7(1.4,27.4)	0.1(0.0,1.0)	4.2(3.7,4.8)	124.5(108.0,137.0)	21.5(2.2,42.9)	0.8(0.2,2.7)	133.0(83.0,191.8)		
衰弱组	134	20.9(5.2,43.9)	15.3(2.9,49.2)	0.1(0.1,1.1)	3.8(3.3,4.2)	112.0(96.0,130.0)	39.1(19.4,57.5)	1.9(0.5,5.5)	109.4(59.5,153.7)		
Z		-4.711	-3.146	-2.173	-5.078	-4.242	-4.150	-4.701	-3.724		
P		0.000	0.002	0.030	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		

**2.7 风险预测模型的临床可用性评价** 本研究构建的风险预测模型的 DCA 如图 4 所示,横坐标代表阈值概率,纵坐标代表净获益率。粗黑虚线和灰虚线代表两种极端情况(粗黑虚线假设患者均未接受干预措

施,净获益率为 0。灰虚线表示患者均接受干预措施,净效益是斜率为负值的反斜线)。灰实线则表示本预测模型的净获益率。灰实线不靠近两条极端情况线,且整体靠近右上角,表明利用本模型对衰弱高

意义的项目 见表 2。

**2.5 住院癌症患者衰弱的多因素 logistic 回归分析**  
 为方便统计分析及临床应用,将实验室指标转化为分类变量,通过 ROC 曲线确定各变量的最佳截断值(白细胞介素-6 = 16.637 pg/mL, C-反应蛋白 = 39.621 mg/L,降钙素原 = 0.0425 ng/mL,红细胞计数 =  $4.29 \times 10^{12}/L$ ,血红蛋白 = 165 g/L,红细胞沉降率 = 26.729 mm/h, D-二聚体 = 2.815 mg/L,三酰甘油 = 170.094 mg/L 为最佳截断值)。以衰弱为因变量(无衰弱及衰弱前期 = 0,衰弱 = 1),单因素分析中有统计学意义的变量为自变量,对自变量进行共线性诊断,结果显示方差膨胀因子(VIF)均小于 5,说明变量间不存在共线性。最终,造口(X1)、营养状况(X2)、抑郁(X3)、神经心理症状群(X4)、消化道症状群(X5)、白细胞介素-6(X6)、D-二聚体(X7)为住院癌症患者发生衰弱的独立危险因素(见表 3)。由回归结果可得:  $\text{logit}P = -2.823 + 1.491X1 + 0.703X2 + 0.117X3 + 0.058X4 + 0.054X5 + 0.849X6 + 0.644X7$ 。

**2.6 住院癌症患者衰弱风险预测模型的构建** 将 logistic 回归分析中衰弱发生的独立危险因素纳入 R Studio(4.1.1)软件,构建列线图,见图 1。将各个危险因素的实际值作一垂线与分数轴相交,相交点对应的水平轴得分即为此危险因素的得分。如 1 例有造口、D-二聚体为 1.94 mg/L、白细胞介素-6 为 20 pg/mL、有营养风险、抑郁得分 4 分、神经心理症状群 5 分、消化道症状群 10 分的患者、风险得分分别为 56 分、0 分、32 分、26 分、18 分、12 分、20 分,总分为 164 分,投影到列线图中“风险”的定位即该患者发生衰弱的风险概率约为 80%。建模集 ROC 曲线下面积为 0.788(95% CI: 0.741 ~ 0.835),灵敏度为 74.6%,特异度为 73.3%。Hosmer-Lemeshow 检验:  $\chi^2 = 8.480, P = 0.388$ 。验证集 ROC 曲线下面积为 0.735(95% CI: 0.653 ~ 0.817)。Brier 得分为 0.205,校准斜率为 0.625,校准曲线实际值和预测值一致性较高,见图 2、3。

危人群进行干预具有临床应用价值。

表 3 住院癌症患者衰弱的 logistic 回归分析结果

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
常量	-2.823	0.286	97.379	0.000	—
造口	1.491	0.647	5.307	0.021	4.442(1.249,15.793)
营养风险	0.703	0.279	6.353	0.012	2.019(1.169,3.486)
抑郁	0.117	0.035	11.314	0.000	1.124(1.050,1.203)
神经心理症状群	0.058	0.019	9.589	0.002	1.060(1.022,1.100)
消化道症状群	0.054	0.027	4.016	0.045	1.055(1.001,1.113)
白细胞介素-6	0.849	0.245	12.045	0.000	2.338(1.447,3.778)
D-二聚体	0.644	0.254	6.448	0.011	1.904(1.158,3.128)

注:无造口=0,有=1;营养正常=1,有营养风险=2;白细胞介素-6 $\leq$ 16.637 pg/mL=0,>16.637 pg/mL=1;D-二聚体 $\leq$ 2.815 mg/L=0,>2.815 mg/L=1;抑郁、神经心理症状群、消化道症状群原值纳入。

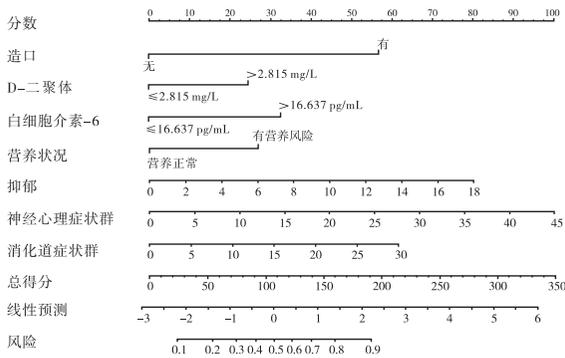


图 1 住院癌症患者衰弱风险预测的列线图模型

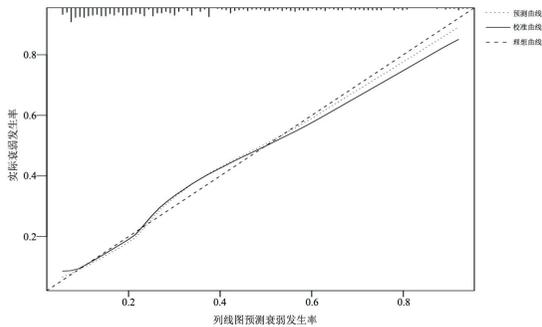


图 2 列线图模型预测住院癌症患者衰弱风险的内部验证校准图

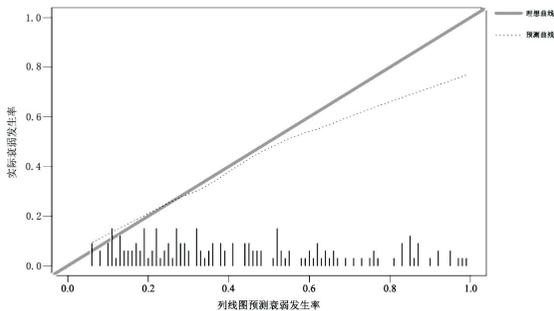


图 3 列线图模型预测住院癌症患者衰弱风险的外部验证校准图

### 3 讨论

#### 3.1 住院癌症患者衰弱现状 国外研究显示,癌症患

者衰弱发生率为 6.0%~86.0%,中位报告衰弱发生率为 42%<sup>[4]</sup>,成年癌症患者衰弱发生率为 9.1%~59.0%,是年龄、性别和种族匹配人群衰弱发生率的 2~4 倍<sup>[4]</sup>。本研究显示,住院癌症患者衰弱检出率为 33.7%,低于陈霞<sup>[15]</sup>(67.3%)和陈菲菲等<sup>[16]</sup>(36.3%)的研究结果,但高于 Hayek 等<sup>[17]</sup>的研究结果(6.4%)。造成差异的原因可能是:①本研究与前两者使用的评估工具不同,会造成检出率差异;②化疗作为压力源可能加速衰弱的发生,因而陈霞<sup>[15]</sup>调查化疗期患者的衰弱检出率较高;③ Hayek 等<sup>[17]</sup>纳入的对象平均年龄(37.6±9.6 岁),低于本研究对象平均年龄(54.08±12.58 岁)。随着年龄的增长,患者发生衰弱的可能性会增高<sup>[16]</sup>。提示医护人员应运用可靠的工具对住院癌症患者进行衰弱筛查,早期识别、预防及干预。

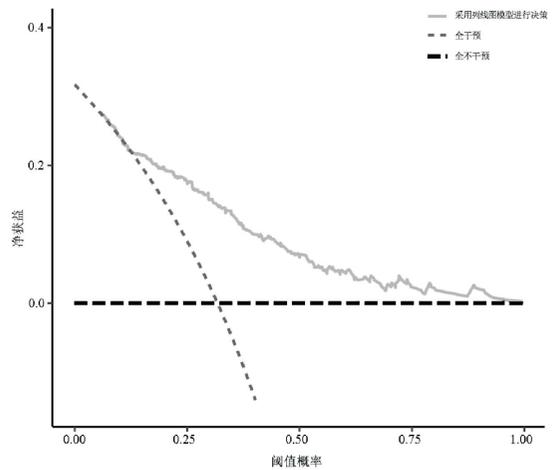


图 4 列线图模型的决策曲线分析图

3.2 住院癌症患者衰弱的相关危险因素分析 本研究显示,有造口的癌症患者衰弱风险是无造口患者的 4.442 倍,且有造口患者每周总体力活动时间少于无造口患者( $P<0.05$ )。造口和癌症的双重打击导致患者的锻炼自我效能感降低<sup>[18]</sup>。一方面,患者需要护理造口,运动锻炼时间减少;另一方面,很多患者担心外出时自我形象受损或无力处理造口突发情况,而选择在室内活动,导致中等以上强度的体力活动减少。规律运动能有效提高机体肌肉力量,改善炎症反应和氧化应激,促进新陈代谢和细胞修复,从而预防衰弱的发生<sup>[19]</sup>。因此,可开展造口知识讲座,提供延续性护理等支持手段来促进患者对造口的正确认识,增加身体锻炼等健康促进行为。但本研究纳入的造口患者较少,可能存在入院率偏倚,今后可开展大样本研究进一步证实造口对癌症患者衰弱的影响。

本研究表明,高 D-二聚体的癌症患者衰弱风险增加,与郭红菊等<sup>[20]</sup>在老年住院患者中的研究结果一致。D-二聚体是纤维蛋白形成和降解的产物,其水平升高对诊断血栓性疾病具有重要意义。衰弱主要表现为躯体功能下降和抗应激能力减退,血栓事件是影响身体功能下降的重要因素<sup>[21]</sup>。此外,D-二聚体

参与的凝血系统激活以及继发性凝血改变的炎症反应可能与衰弱的发生直接或间接相关<sup>[22]</sup>,但横断面研究无法证实衰弱与高D-二聚体的因果关系,有待进行纵向研究及机制研究。在癌症治疗过程中,内在的(如慢性炎症)和外在的(如放疗和分子损伤)应激源都可能损害身体细胞修复和生理稳态的能力,从而导致过早衰弱<sup>[14]</sup>。

白细胞介素-6是住院癌症患者衰弱的独立危险因素,与施红等<sup>[23]</sup>在老年人中的调查结果一致。白细胞介素-6可促进破骨细胞成熟分化和骨质流失,引起骨密度降低,加速骨骼肌减少,从而加速衰弱<sup>[24]</sup>。一项系统综述表明,身体、心理和社会衰弱领域最常见的组成部分有行动平衡能力、营养状况和认知功能<sup>[25]</sup>。本研究中,有营养风险的癌症患者发生衰弱的风险是营养正常患者的2.019倍,癌症患者发生营养不良的风险与肿瘤的影响、癌症治疗的毒副反应、恶病质和厌食症有关,若长期营养不良则会导致机体肌肉质量降低,生理储备下降,引发肌少症和衰弱<sup>[26]</sup>,而衰弱的出现又会进一步加重营养不良,两者相互影响<sup>[27]</sup>。欧洲营养与代谢学会推荐肿瘤患者首选口服营养补充(Oral Nutritional Supplement, ONS),表明即使在炎症情况下,ONS添加必需氨基酸或大剂量亮氨酸也可以改善肌肉蛋白质合成,且强调了营养干预必须伴随运动训练<sup>[28]</sup>。Liao等<sup>[29]</sup>研究表明,蛋白质补充法联合运动治疗在老年人肌少症和衰弱中的作用显著,今后应早期评估癌症患者出现营养不良的风险;进行多方面广泛评估,如测量身体成分、静息能量消耗;使用多模式营养干预和个性化计划,包括增加营养摄入,减轻炎症和高代谢压力,并增加体力活动<sup>[30]</sup>。

本研究中,住院癌症患者抑郁发生率为24.7%,且抑郁是住院癌症患者发生衰弱的独立危险因素,与既往研究<sup>[31-32]</sup>一致。有研究显示,存在抑郁情绪的患者C-反应蛋白、白细胞介素-6明显升高,而这些炎症因子与衰弱症状中的肌肉质量下降和肌肉功能受损密切相关<sup>[33]</sup>。衰弱与抑郁之间的正相关关系已被证明,但两者是相互影响还是存在共同病理生理基础还存在争议<sup>[34]</sup>。

本研究发现,住院癌症患者存在3个症状群,其中神经心理症状群和消化道症状群为衰弱的独立危险因素。癌肿本身及化疗药物等可能会导致机体出现周围神经病变,表现为急性或慢性神经毒性反应,急性期会出现恶心、呕吐等消化道症状,加之各种原因导致的食欲下降会影响患者的能量摄入,出现营养不良,提高罹患衰弱风险;慢性神经毒性则会表现为健忘、感觉迟钝、肌无力与萎缩等躯体功能异常。已有研究表明,衰弱还与情绪困扰有关<sup>[35]</sup>,突发的癌症事件严重影响患者的正常工作及社交活动,可能会导致患者对生活产生迷茫感和无助感,易出现苦恼、悲伤感等负性情绪,悲伤感又可作为抑郁症的预测因

子<sup>[36]</sup>。以上症状同时发生,相互作用形成相对稳定的症状群,对癌症患者的机体、身心造成更为突出的困扰,增加了衰弱发生的风险。从症状群的角度探讨癌症衰弱患者的症状经历对开展相关症状管理,延缓或逆转衰弱进程具有重要的现实意义。

**3.3 构建的风险预测模型具有较好的区分度和校准度** 目前对癌症患者的衰弱评估主要借助于评估量表,但众多量表的开发大多是基于老年人,尚未考虑癌症因素和其他年龄段人群,故不适用于癌症患者。并且现有的评估量表仅能评估衰弱程度,而无法对衰弱风险进行预测,不利于衰弱的早期预防。临床风险预测模型是指利用多因素模型估算某种疾病或结局发生的概率<sup>[37]</sup>,为治疗干预或健康教育提供更直观、更有效的科学依据。列线图是一种通过带有刻度线段所展示的平面图形,使预测结果更可读易懂<sup>[38]</sup>。本研究在获取患者衰弱的资料时,基于Gobbens衰弱整合模型<sup>[3]</sup>,在躯体维度的基础上,加入心理学指标及实验室指标等客观指标,能够较全面地反映癌症患者的衰弱情况。构建的列线图模型外部验证结果显示,ROC曲线下面积为0.735;校准图中的预测曲线与校准曲线均与理想曲线贴合,Brier得分为0.205。提示风险预测模型能有效识别住院癌症患者的衰弱风险。

#### 4 小结

本研究显示,住院癌症患者衰弱检出率较高,造口、D-二聚体、白细胞介素-6、有营养风险、抑郁、神经心理症状群及消化道症状群是住院癌症患者发生衰弱的独立危险因素。医护人员应针对癌症患者衰弱进行早期筛查,建议纳入入院评估范畴,针对性地进行衰弱分级管理,从而减少衰弱的发生及延缓衰弱进展,最终达到减轻衰弱对患者造成的身体伤害和经济负担。本研究样本仅限于广州市,调查的影响因素有限;今后应进行大样本量、多中心的研究;进行深入的机制研究以发现癌症衰弱的生物学标志物;全面纳入影响因素,改进模型的预测效能;开发网页版计算器,使临床应用更便捷,从而促进癌症患者衰弱的预防和管理。

#### 参考文献:

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):e555-e567.
- [3] Gobbens R J J, Luijckx K G, Wijnen-Sponselee M T, et al. In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts[J]. J Am Med Dir Assoc, 2010, 11(5):338-343.
- [4] Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a sys-

- tematic review[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6):1091-1101.
- [5] Guida J L, Ahles T A, Belsky D, et al. Measuring aging and identifying aging phenotypes in cancer survivors[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2019, 111(12):1245-1254.
- [6] Peduzzi P, Concato J, Kemper E, et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis[J]. *J Clin Epidemiol*, 1996, 49(12):1373-1379.
- [7] Takuma Y, Shota I, Miyatake H, et al. Nomograms to predict the disease-free survival and overall survival after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma[J]. *Intern Med*, 2018, 57(4):457-468.
- [8] Fried L P, Tangen C M, 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.
- [9] 王德生, 王爱平. 安德森症状评估量表在癌症病人症状群研究中的应用[J]. *护理研究*, 2013, 27(19):1923-1924.
- [10] 颜斐斐, 张立力. 结直肠癌术后患者癌因性疲乏与焦虑抑郁关系的研究[J]. *护理学杂志*, 2009, 24(8):83-85.
- [11] Kissane D W, Wein S, Love A, et al. The Demoralization Scale: a report of its development and preliminary validation[J]. *J Palliat Care*, 2004, 20(4):269-276.
- [12] 洪晓琪, 陈虹汶, 张义芳, 等. 癌症病人失志量表中文版之信效度检测[J]. *内科学志*, 2010, 21(21):421-435.
- [13] Kondrup J, Rasmussen H H, 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.
- [14] Ness K K, Wogksch M D. Frailty and aging in cancer survivors[J]. *Transl Res*, 2020, 221:65-82.
- [15] 陈霞. 化疗期癌症患者衰弱现状与影响因素分析[D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [16] 陈菲菲, 庞永慧, 茅乃权, 等. 老年肺癌患者衰弱现状与影响因素分析[J]. *护理学报*, 2020, 27(15):7-11.
- [17] Hayek S, Gibson T M, Leisenring W M, et al. Prevalence and predictors of frailty in childhood cancer survivors and siblings: a report from the Childhood Cancer Survivor Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 38(3):232-247.
- [18] 韩雪娜, 王淑云, 郑学风, 等. 个人掌控感对肠造口患者健康促进行为影响的研究[J]. *护理管理杂志*, 2021, 21(8):538-542.
- [19] 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.
- [20] 郭红菊, 杨宜帆, 柳达. 老年住院患者衰弱与中性粒细胞/淋巴细胞比值、D-二聚体的相关性研究[J]. *吉林医学*, 2021, 42(10):2354-2357.
- [21] 都海燕, 李华. 老年衰弱与炎症反应及凝血功能的相关性[J]. *实用老年医学*, 2019, 33(6):595-598.
- [22] Walston J, McBurnie M A, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162(20):2333-2341.
- [23] 施红, 孟丽, 石婧, 等. 老年人衰弱与血液生物指标的关
- 系研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(12):1383-1386.
- [24] Langmann G A, Perera S, Ferchak M A, et al. Inflammatory markers and frailty in long-term care residents[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(8):1777-1783.
- [25] Xie B, Larson J L, Gonzalez R, et al. Components and indicators of frailty measures: a literature review[J]. *J Frailty Aging*, 2017, 6(2):76-82.
- [26] Anton S D, Hida A, Mankowski R, et al. Nutrition and exercise in sarcopenia[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19(7):649-667.
- [27] Zhang X, Edwards B J. Malnutrition in older adults with cancer[J]. *Curr Oncol Rep*, 2019, 21(9):80.
- [28] Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1):11-48.
- [29] Liao C, Chen H, Huang S, et al. The role of muscle mass gain following protein supplementation plus exercise therapy in older adults with sarcopenia and frailty risks: a systematic review and meta-regression analysis of randomized trials[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8):1713.
- [30] Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition[J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(5):1187-1196.
- [31] 陈菲菲, 庞永慧, 茅乃权, 等. 老年肺癌患者衰弱与抑郁现状及其相关性研究[J]. *护理实践与研究*, 2020, 17(24):9-12.
- [32] Koll T T, Semin J N, Brodsky R, et al. Health-related and sociodemographic factors associated with physical frailty among older cancer survivors[J]. *J Geriatr Oncol*, 2021, 12(1):96-101.
- [33] Westbury L D, Fuggle N R, Syddall H E, et al. Relationships between markers of inflammation and muscle mass, strength and function: findings from the Hertfordshire cohort study[J]. *Calcif Tissue Int*, 2018, 102(3):287-295.
- [34] Mayerl H, Stolz E, Freidl W. Frailty and depression: reciprocal influences or common causes? [J]. *Soc Sci Med*, 2020, 263:113273.
- [35] Hajek A, Kretzler B, König H. Multimorbidity, loneliness, and social isolation. A systematic review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22):8688.
- [36] Sindermann C, Saliger J, Nielsen J, et al. Personality and primary emotional traits: disentangling multiple sclerosis related fatigue and depression[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2018, 33(5):552-561.
- [37] 谷鸿秋, 周支瑞, 章仲恒, 等. 临床预测模型: 基本概念、应用场景及研究思路[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(12):1454-1456.
- [38] Wu J, Zhang H, Li L, et al. A nomogram for predicting overall survival in patients with low-grade endometrial stromal sarcoma: a population-based analysis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(7):301-312.