·论 著· DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.20.009

血清 FSTL1、CXCL9 联合老年营养风险指数对老年慢性肺源性心脏病患者预后的预测价值*

杜 敏,杨 晶,马 燕,王艳萍,孙智娜△
青海红十字医院呼吸与危重症医学科,青海西宁 810000

摘 要:目的 探讨血清卵泡抑素样蛋白 1(FSTL1)、趋化因子配体 9(CXCL9)联合老年营养风险指数(GNRI)对老年慢性肺源性心脏病(CPHD)患者预后的预测价值。**方法** 纳入 2021 年 1 月至 2024 年 6 月该院收治的老年 CPHD 患者 261 例为 CPHD 组,另选取同期在该院体检的健康体检者 175 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FSTL1、CXCL9 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响老年 CPHD 患者预后的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FSTL1、CXCL9 联合 GNRI 对老年 CPHD 患者预后的预测价值。采用决策曲线分析(DCA)评估预测模型的临床适用性。**结果** CPHD 组血清 FSTL1、CXCL9 水平均高于对照组,GNRI 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。根据随访期间预后情况将老年 CPHD 患者分为生存组(209 例)和死亡组(52 例)。死亡组血清 FSTL1、CXCL9 水平及纽约心脏病协会分级为Ⅲ~Ⅳ级患者占比均高于生存组,GNRI 评分低于生存组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 FSTL1、CXCL9 及 GNRI 是老年 CPHD 患者死亡的影响因素($P<0.05$)。血清 FSTL1、CXCL9 及 GNRI 三者联合预测老年 CPHD 患者预后的曲线下面积为 0.949,三者联合预测的 AUC 优于各项单独预测的 AUC($Z_{三者联合\text{-}FSTL1}=3.859$、$Z_{三者联合\text{-}CXCL9}=3.700$、$Z_{三者联合\text{-}GNRI}=3.827$,$P<0.05$);DCA 结果显示,风险阈值概率在 0.01~0.87 时,三者联合预测模型的预后净获益均高于血清 FSTL1、CXCL9 及 GNRI 单独预测;Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验显示:$\chi^2=8.803$,$P=0.359$,校准曲线与理想曲线一致性较好。**结论** 老年 CPHD 患者血清 FSTL1、CXCL9 水平升高,联合 GNRI 对老年 CPHD 患者死亡具有较高的预测价值。

关键词:老年; 慢性肺源性心脏病; 卵泡抑素样蛋白 1; 趋化因子配体 9; 老年营养风险指数; 预后
中图法分类号:R541.5;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)20-2792-07

The predictive value of serum FSTL1, CXCL9 combined with the geriatric nutritional risk index for the prognosis of elderly patients with chronic pulmonary heart disease*

Du Min, Yang Jing, Ma Yan, Wang Yanping, Sun Zhina△
Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Qinghai Red Cross Hospital, Xining, Qinghai 810000, *China*

Abstract: Objective To explore the prognostic predictive value of combined detection of serum follistatin-like protein 1 (FSTL1), chemokine ligand 9 (CXCL9) and geriatric nutritional risk index (GNRI) in elderly patients with chronic pulmonary heart disease (CPHD). **Methods** A total of 261 elderly patients diagnosed with CPHD admitted to the hospital from January 2021 to June 2024 were enrolled as the CPHD group, and 175 healthy individuals receiving physical examinations during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure serum levels of FSTL1 and CXCL9. Multivariate Logistic regression analysis was performed to screen prognostic influencing factorsin elderly patients with CPHD. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was adopted to assess the predictive efficacy of serum FSTL1 combined with CXCL9 and GNRI for the prognosis of elderly CPHD patients. Decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical applicability of the prediction model. **Results** Serum FSTL1 and CXCL9 levels in the CPHD group were significantly higher ($P<0.05$), while the GNRI score was lower than those in the control group ($P<0.05$). According to the follow-up outcomes, the elderly CPHD pa-

* **基金项目:**青海省卫生健康委员会科研项目(2023-wjzd-11)。

作者简介:杜敏,女,主治医师,主要从事 COPD 合并呼吸衰竭患者治疗中的最佳应用策略、效果评估及并发症的预防研究。 △ **通信作者**,E-mail:32195627@qq.com。

中文引用格式:杜敏,杨晶,马燕,等. 血清 FSTL1、CXCL9 联合老年营养风险指数对老年慢性肺源性心脏病患者预后的预测价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(20):2792-2798.

英文引用格式: Du M, Yang J, Ma Y, et al. The predictive value of serum FSTL1, CXCL9 combined with the geriatric nutritional risk index for the prognosis of elderly patients with chronic pulmonary heart disease[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(20): 2792-2798.

tients were divided into the survival group (209 cases) and the death group (52 cases). The death group exhibited higher serum FSTL1 and CXCL9 levels as well as a larger proportion of patients with New York Heart Association class Ⅲ－Ⅳ cardiac function，together with a lower GNRI score compared with the survival group ($P<0.05$). Serum FSTL1，CXCL9 and GNRI were independent prognostic factors for elderly patients with CPHD ($P<0.05$). The area under the curve of the three indicators combined for predicting prognosis reached 0.949，he AUC for the combined three markers was higher than that for each individual marker ($Z_{\text{combined }vs.\text{ FSTL1}}=3.859$，$Z_{\text{combined }vs.\text{ CXCL9}}=3.700$，$Z_{\text{combined }vs.\text{ GNRI}}=3.827$，all $P<0.05$). DCA indicated that the combined model brought a higher net clinical benefit than individual indicators within the risk threshold of 0.01－0.87. The Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test showed $\chi^2=8.803$，$P=0.359$，suggesting favorable consistency between the calibration curve and the ideal curve. **Conclusion**　Serum FSTL1 and CXCL9 are upregulated in elderly CPHD patients. The combination of FSTL1，CXCL9 and GNRI possesses high predictive value for the prognosis of elderly patients with CPHD.

Key words：aged；　chronic pulmonary heart disease；　follistatin-like protein 1；　chemokine ligand 9；　geriatric nutritional risk index；　prognosis

慢性肺源性心脏病（CPHD）是由慢性肺部疾病、肺血管病变或胸廓通气功能异常等因素长期作用，导致肺循环阻力持续升高、肺动脉压力增加，进而引起右心室肥厚、扩张及功能不全的临床综合征[1]，其病理基础并非单纯血流动力学负荷增加，而是低氧、炎症反应、内皮功能障碍及肺血管重构共同参与的连续性损伤过程；随着肺血管阻力升高和右心室-肺动脉耦联失衡加重，患者最终可进展为右心衰竭，并出现不良结局[2-3]。近年来研究认为，持续性慢性炎症反应不仅参与慢性肺部疾病的发生、发展，还与肺血管重塑、心肌重构及组织纤维化密切相关[4]。炎症细胞浸润及其分泌的细胞因子可促进血管内皮损伤、平滑肌细胞增殖和细胞外基质沉积，从而推动肺血管阻力升高及右心室结构重塑[5]。因此，筛选能够同时反映炎症激活、血管/心肌重构及机体整体营养状态的生物学指标，对于老年 CPHD 患者风险分层和预后评估具有重要临床意义。卵泡抑素样蛋白 1（FSTL1）是一种分泌型糖蛋白，在心血管重构、应激反应及肺血管病变中受到广泛关注[6]。研究显示，FSTL1 可参与心肌肥厚、心室重构及肺纤维化进程，并在多种慢性心肺疾病中水平升高[7]，提示其可能参与慢性心肺疾病中的右心负荷增加及肺血管重塑过程。趋化因子受体 9（CXCL9）为 γ 干扰素诱导的趋化因子，促进 T 淋巴细胞募集及炎症细胞浸润，在慢性炎症性肺疾病及心血管疾病中与组织损伤及纤维化进展密切相关[8]。同时，CXCL9/趋化因子配体 3（CXCR3）轴还参与心血管炎症和纤维化过程，可促进炎症反应加重、成纤维细胞激活及心肌重构[9]。老年营养风险指数（GNRI）综合血清白蛋白、体重及理想体重信息，具有简便、客观、适用于老年人群营养状态评估的特点。已有研究显示，较低的 GNRI 与慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者全因死亡风险升高有关，在重症老年 COPD 患者中亦与短期死亡风险有关[10]。因此，从炎症因子与营养状态 2 个维度联合评估，能更全面反映老年 CPHD 患者的整体病理生理状态。然而，目前关于 FSTL1、CXCL9 联合 GNRI 用于老年 CPHD 患者预后评估的研究仍较少。基于此，本研究拟检测老年 CPHD 患者血清 FSTL1、CXCL9 水平，并结合 GNRI，探讨三者单独及联合对老年 CPHD 患者预后的预测价值，以期为临床早期风险分层提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料　样本量估算：根据既往文献报道，老年 CPHD 患者 1 年病死率约为 20%。本研究以死亡为主要终点事件，采用 Logistic 回归分析模型进行多因素分析。按照事件数原则（每个自变量至少对应 10 个终点事件），结合预期 20%的病死率估算，至少需纳入 250 例患者。因此，最终共纳入 261 例患者。对照组样本量依据两独立样本均值比较公式进行估算，在 $\alpha=0.05$、检验效能 $(1-\beta)=0.80$ 条件下，结合预实验结果计算所需样本量不少于 160 例，最终纳入 175 例对照者。本研究为前瞻性队列研究，连续纳入 2021 年 1 月至 2024 年 6 月在本院治疗的老年 CPHD 患者 261 例为 CPHD 组。纳入标准：老年 CPHD 患者均符合相关诊疗指南中的诊断标准[11]；年龄≥60 岁；临床资料完整。排除标准：既往或目前患有恶性肿瘤、明确的结缔组织病或活动性自身免疫性疾病；严重肝肾功能不全者；合并严重心肌梗死、肺栓塞等严重急性事件；近期接受过激素、免疫抑制剂或生物制剂治疗者；近期接受过大手术或有创伤史者。另选取同期在本院体检的健康体检者 175 例为对照组。纳入标准：年龄≥60 岁；无 COPD 及其他严重呼吸或循环系统疾病病史；无明显心、肝、肾等重要脏器功能异常；体检资料完整。排除标准：既往或目前患有恶性肿瘤、结缔组织病或活动性自身免疫性疾病；合并严重感染性疾病或急性炎症反应；近期接受过激素、免疫抑制剂或生物制剂治疗；近期有重大手术或创伤史者。CPHD 组和对照组年龄、性别、体质量指数（BMI）比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。所有研究对象均签署知情同意书，本研究经本院医学伦理委员会审批通过（伦理审批号：2020-12021）。

1.2　方法

1.2.1　基线资料收集　另收集 CPHD 组的疾病相关

资料，包括吸烟史、饮酒史、合并疾病、纽约心脏病协会（NYHA）分级、病程及入组时二氧化碳分压（$PaCO_2$）、氧分压（PaO_2）、空腹血糖（FBG）、甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、尿素氮（BUN）等。

表 1　CPHD 组与对照组一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n（%）]

组别	n	年龄（岁）	性别		BMI（kg/m^2）
			男	女	
CPHD 组	261	72.98±6.31	183(70.11)	78(29.89)	21.86±2.35
对照组	175	71.73±8.06	112(64.00)	63(36.00)	22.19±2.47
t/χ^2		1.811	1.790		−1.408
P		0.071	0.181		0.160

1.2.2　血清 FSTL1、CXCL9 水平检测　所有研究对象均于入组当天清晨、空腹状态下采集肘静脉血 5 mL，采用无抗凝剂促凝管（江苏康捷医疗科技有限公司，型号：KJ-5ML-C）收集血液标本。采血后将促凝管置于室温（20～25 ℃）静置 30 min，待血液自然凝固后采用高速冷冻离心机（上海卢湘仪离心机仪器有限公司，型号：TDL-5-A）进行离心处理，离心条件为转速 3 000 r/min、离心半径 10 cm、离心时间 10 min。离心结束后用无菌移液器吸取上层血清，分装于无 RNA/DNA 酶的无菌冻存管（赛默飞世尔科技有限公司，型号：375418）中，每管分装 1 mL，做好标记后立即置于−80 ℃超低温冰箱中冷冻保存，避免反复冻融，待所有标本收集完成后统一进行检测。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FSTL1（试剂购自北京百奥莱博科技有限公司，批号：ZN2187，规格 96T）、CXCL9（试剂购自上海将来实业股份有限公司，批号：JL14160-96T，规格 96T）水平。血清 FSTL1、CXCL9 水平检测严格按各试剂盒说明书操作，主要步骤概述如下：（1）在检测前将所有试剂与样本置于室温平衡至少 30 min；（2）按说明书配制标准品梯度与空白对照；将标本按适当倍数稀释，每个标准品与标本至少做两孔平行；（3）加样后按说明进行孵育、洗涤，加入显色底物并在规定时间终止反应；（4）使用酶标仪（美国 Bio-Rad 公司，型号：Model 680，波长范围 400～750 nm）在 450 nm 波长读数，记录吸光值；（5）绘制标准曲线，通过曲线计算标本中目标蛋白浓度。

1.2.3　GNRI 评估　采用 GNRI 对 CPHD 组及对照组研究对象的营养状况进行定量评估。GNRI 计算公式为：GNRI＝1.489×血清白蛋白（g/L）＋41.7×（实际体重/理想体重）。其中，理想体重（kg）按性别分别估算：男性＝0.75×身高（cm）−62.5；女性＝0.60×身高（cm）−40。若研究对象的实际体重高于估算的理想体重，则将实际体重与理想体重的比值按 1.00 处理（即上限为 1.00），以避免超重导致的 GNRI 偏高。根据 GNRI 将研究对象的营养状态分为 4 个等级：GNRI≥98 为营养状况正常；92≤GNRI＜98 提示轻度营养风险；82≤GNRI＜92 提示中度营养风险；GNRI＜82 提示重度营养风险[12]。

1.2.4　预后评估与分组　所有老年 CPHD 患者均接受为期 1 年的随访。从患者入组当天开始，随访截止时间为 2025 年 6 月，若患者在随访期间发生终点事件，则立即终止随访。随访终点事件为：全因死亡（无论死亡原因，包括心肺功能衰竭、严重感染、心脑血管事件等各类原因导致的死亡）。随访方式包括定期门诊复查、电话随访及通过微信联系等多渠道方式相结合。随访结束后根据患者随访期间的预后情况进行分组，将随访期间未发生终点事件、存活至随访截止日期的患者纳入生存组；将随访期间发生终点事件的患者纳入死亡组。

1.3　统计学处理　采用 SPSS25.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，2 组间比较采用独立样本 t 检验；计数资料以例数或百分率表示，两组间比较采用 χ^2 检验；采用多因素 Logistic 回归分析影响老年 CPHD 患者预后的因素；基于回归模型计算联合预测概率，绘制受试者工作特征（ROC）曲线评价预测效能，采用 DeLong 检验比较曲线下面积（AUC）差异，Youden 指数确定最佳截断值。预测模型采用 Bootstrap 法（重复抽样 1 000 次）进行内部验证。决策曲线分析（DCA）用于评估模型的临床净获益。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组血清 FSTL1、CXCL9 水平及 GNRI 比较　CPHD 组血清 FSTL1、CXCL9 水平均高于对照组，GNRI 低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

表 2　两组血清 FSTL1、CXCL9 水平以及 GNRI 比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	FSTL1（ng/mL）	CXCL9（pg/mL）	GNRI
CPHD 组	261	11.19±2.78	1 053.93±230.54	91.94±6.32
对照组	175	5.41±1.25	628.41±126.73	102.39±2.71
t		25.804	22.260	−20.633
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2　不同预后老年 CPHD 患者血清 FSTL1、CXCL9 水平及 GNRI 比较　根据随访结局将老年 CPHD 患者分为生存组（209 例）和死亡组（52 例），病死率为 19.92%。死亡组血清 FSTL1、CXCL9 水平均高于生存组，GNRI 低于生存组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 3　不同预后老年 CPHD 患者血清 FSTL1、CXCL9 水平及 GNRI 比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	FSTL1（ng/mL）	CXCL9（pg/mL）	GNRI
生存组	209	10.58±2.29	996.59±194.36	93.51±4.62
死亡组	52	13.62±3.15	1 284.37±261.42	85.63±7.54
t		−7.900	−8.874	9.552
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3　不同预后老年 CPHD 患者临床资料比较　死亡

组 NYHA 分级为Ⅲ～Ⅳ级患者占比高于生存组（$P<0.05$），而 2 组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、合并疾病、病程、$PaCO_2$、PaO_2、FBG、TG、TC、BUN 等资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。见表 4。

2.4　多因素 Logistic 回归分析影响老年 CPHD 患者预后的因素　以老年 CPHD 患者预后情况（死亡＝1，生存＝0）为因变量，以血清 FSTL1、CXCL9 及 GNRI 为自变量（均为原值输入），进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示，血清 FSTL1、CXCL9 水平及 GNRI 均是老年 CPHD 患者死亡的影响因素（$P<0.05$）。见表 5。

2.5　血清 FSTL1、CXCL9 和 GNRI 单独及三者联合对老年 CPHD 患者死亡的预测价值　以老年 CPHD 患者预后情况（死亡＝1，生存＝0）为状态变量，分别以血清 FSTL1、CXCL9、GNRI 的单项及三者联合为检验变量，绘制 ROC 曲线。三者联合预测概率由多因素 Logistic 回归方程计算获得：Logit（P）＝3.286＋0.651×FSTL1＋0.855×CXCL9－0.465×GNRI。结果显示，血清 FSTL1、CXCL9 和 GNRI 单独及三者联合预测老年 CPHD 患者预后的 AUC 分别为 0.803、0.829、0.807、0.949，三者联合预测的 AUC 大于 FSTL1、CXCL9 及 GNRI 单独预测的 AUC（$Z=3.859$、3.700、3.827，$P<0.05$）。见表 6 和图 1。

表 4　不同预后老年 CPHD 患者临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n(%)]

组别	n	年龄（岁）	性别		BMI（kg/m²）	吸烟史
			男	女		
死亡组	52	73.24±6.81	36(69.23)	16(30.77)	21.73±2.31	23(44.23)
生存组	209	71.92±6.43	147(70.33)	62(29.67)	22.36±2.45	84(40.19)
t/χ^2		1.309	0.024		1.678	0.281
P		0.192	0.876		0.095	0.596

组别	n	饮酒史	合并疾病			NYHA 分级	
			高血压	糖尿病	高脂血症	Ⅱ级	Ⅲ～Ⅳ级
死亡组	52	20(38.46)	17(32.69)	21(40.38)	11(21.15)	13(25.00)	39(75.00)
生存组	209	71(33.97)	52(24.88)	59(28.23)	35(16.75)	85(40.67)	124(59.33)
t/χ^2		0.370	1.307	2.894	0.557	4.360	
P		0.543	0.253	0.089	0.455	0.037	

组别	n	病程		$PaCO_2$		PaO_2	
		>3 年	≤3 年	>45 mmHg	≤45 mmHg	>60 mmHg	≤60 mmHg
死亡组	52	29(55.77)	23(44.23)	30(57.69)	22(42.31)	21(40.38)	31(59.62)
生存组	209	94(44.98)	115(55.02)	98(46.89)	111(53.11)	92(44.02)	117(55.98)
t/χ^2		1.947		1.944		0.224	
P		0.163		0.163		0.636	

组别	n	TC（mmol/L）	TG（mmol/L）	FBG（mmol/L）	BUN（mmol/L）
死亡组	52	4.43±2.05	1.37±0.58	6.39±2.84	5.56±1.72
生存组	209	4.72±1.68	1.46±0.51	6.11±2.73	5.83±1.49
t/χ^2		1.064	1.107	0.657	1.133
P		0.288	0.269	0.512	0.258

表 5　多因素 Logistic 回归分析影响老年 CPHD 患者预后的因素

因素	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	95%CI
FSTL1	0.651	0.194	11.252	0.001	1.917	1.311～2.804
CXCL9	0.855	0.235	13.245	<0.001	2.352	1.484～3.728
GNRI	−0.465	0.156	8.893	0.003	0.628	0.463～0.853
常数项	3.286	0.784	17.564	<0.001	26.728	—

注：—表示无数据。

表 6　血清 FSTL1、CXCL9 和 GNRI 单独及三者联合对老年 CPHD 患者死亡的预测价值

项目	AUC	截断值	95%*CI*	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
FSTL1	0.803	11.20 ng/mL	0.749～0.849	73.08	78.47	0.516
CXCL9	0.829	1 131.03 pg/mL	0.778～0.873	69.23	84.69	0.539
GNRI	0.807	88.87	0.754～0.853	65.38	86.60	0.520
三者联合	0.949	—	0.914～0.972	94.23	83.25	0.775

注：3 项联合取 Logistic 回归模型的拟合概率值；—表示无数据。

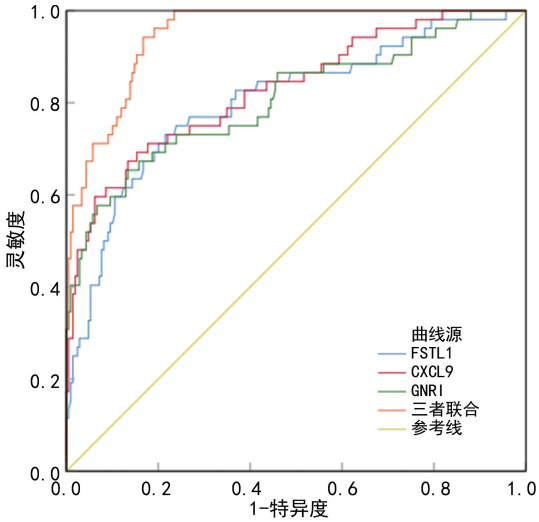

图 1　血清 FSTL1、CXCL9 和 GNRI 单独及三者联合预测老年 CPHD 患者死亡的 ROC 曲线

2.6　联合预测模型的内部验证　采用 Bootstrap 法重复 1 000 次抽样交叉验证来对联合预测模型进行内部验证，Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验得出：$\chi^2=8.803$，$P=0.359$，校准曲线与理想曲线一致性较好，见图 2。

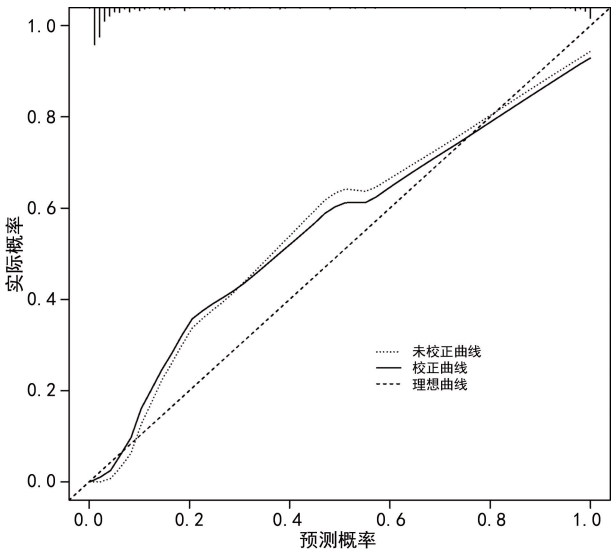

图 2　血清 FSTL1、CXCL9 联合 GNRI 预测模型的校准曲线

2.7　血清 FSTL1、CXCL9 和 GNRI 单独及联合预测老年 CPHD 患者死亡的临床适用性分析　采用 DCA 评估血清 FSTL1、CXCL9 联合 GNRI 对老年 CPHD 患者预后预测的临床适用性，结果显示，风险阈值概率在 0.01～0.87 时，三者联合预测老年 CPHD 患者死亡的净获益均高于 FSTL1、CXCL9 和 GNRI 单独预测。见图 3。

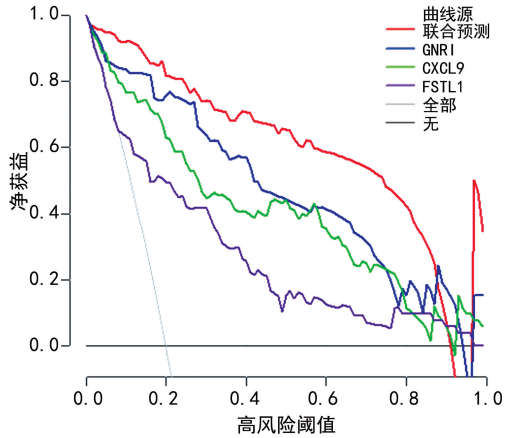

图 3　血清 FSTL1、CXCL9 和 GNRI 单独及三者联合预测老年 CPHD 患者死亡的 DCA 曲线

3　讨　论

CPHD 主要临床表现包括长期慢性咳嗽、气喘、活动后呼吸困难、下肢水肿等，病程呈缓慢进展，随着肺血管阻力增加与右心负荷加重，患者最终可出现右心衰竭及多器官功能障碍[13-14]。老年患者由于肺组织弹性减弱、免疫功能下降及伴随多种慢性疾病，使其 CPHD 的病情更复杂、易反复加重，不仅影响患者的呼吸功能和运动耐力，还严重降低其生活质量，并造成较高的再入院率与社会医疗负担[15-16]。本研究中，261 例老年 CPHD 患者 1 年随访病死率约 19.92%，该结果提示老年 CPHD 患者短期内的死亡风险较高，也反映出老年 CPHD 的复杂病理机制，寻找能够客观反映机体炎症状态、营养水平及心肺功能的综合性指标，对优化预后评估具有重要意义。本研究正是在此基础上，探讨血清 FSTL1、CXCL9 水平及 GNRI 在老年 CPHD 患者预后评估中的价值，旨在为临床提供新的预测工具和理论依据。

本研究中，CPHD 组血清 FSTL1 水平高于对照组，提示 FSTL1 水平升高可能与疾病发生、发展相关。FSTL1 水平升高可能反映慢性低氧与肺血管重构过程中心肌细胞的应激反应，也提示机体炎症和纤维化水平增强。进一步分析发现，死亡组患者血清 FSTL1 水平高于生存组，且 FSTL1 水平与老年 CPHD 患者死亡独立相关，表明 FSTL1 可能不仅与 CPHD 发生相关，也可能参与了疾病进展过程。李俊梅等[17]研究发现，血清 FSTL1 水平在重症肺炎合并心力衰竭患者中明显升高，且与预后密切相关。李亚男等[18]研究发现，老年 COPD 患者血清 FSTL1 水平升高，与病情严重程度相关。FSTL1 通过促进转化生

长因子-β_1/Smad 通路激活成纤维细胞，加速胶原沉积，从而加重心肌及肺组织的纤维化；同时，其还能上调核因子 κB 信号，刺激炎症因子（肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 等）释放，而长期的炎症刺激与组织重构最终导致右心室顺应性降低、舒张功能障碍及右心衰竭[19]。因此，血清 FSTL1 水平升高可能提示老年 CPHD 患者存在心肺结构损伤及炎症持续激活状态，其水平与不良预后相关，具有作为预测指标的潜在价值。

本研究中，CPHD 组血清 CXCL9 水平高于对照组，提示老年 CPHD 患者存在长期慢性炎症及免疫激活状态。CXCL9 通过 CXCR3 介导免疫细胞趋化，与肺血管内皮损伤及炎症细胞浸润相关[20]。邓宝娟等[21]研究发现，血清 CXCL9 水平升高将增加老年 COPD 急性加重期患者近期预后不良风险，CXCL9 水平可用于预测患者近期预后。庞宏刚等[22]研究发现，急性肺栓塞患者血清 CXCL9 水平升高，CXCL9 水平与病情严重程度及预后均有关，检测 CXCL9 有助于急性肺栓塞病情及预后评估。在本研究中，死亡组患者血清 CXCL9 水平高于生存组，且其水平与患者死亡独立相关，提示 CXCL9 可能不仅反映炎症反应强度，也可能参与肺血管内皮损伤和炎症细胞浸润过程，从而影响疾病进展。由此可见，CXCL9 与 FSTL1 分别从免疫趋化和组织重构 2 个角度反映老年 CPHD 患者的病理状态，二者联合应用具有一定理论基础。

营养状况对老年慢性心肺疾病患者的生理储备、免疫功能及临床结局具有重要影响[23]。GNRI 利用体重、身高和血清白蛋白水平的测量来进行营养风险评估，综合反映了机体蛋白合成能力与体能储备水平，低 GNRI 提示营养不良，易出现感染风险上升、心肌功能减退和康复能力下降[24]。本研究中，老年 CPHD 患者 GNRI 低于对照组，提示其普遍存在不同程度营养不良；进一步分析发现，死亡组 GNRI 低于生存组，且 GNRI 与患者预后独立相关，提示营养状态可能影响疾病转归。已有队列研究表明，GNRI 较低与 COPD 患者全因死亡风险升高相关，在老年 COPD 重症患者中也与短期死亡风险增加有关[25]。其可能原因在于：营养不良可降低机体免疫防御能力、呼吸肌及心肌功能，并削弱疾病应激状态下的代偿能力，促使病情发展[26]。此外，评估指标中的血清白蛋白除反映营养状况外，还具有抗氧化、抗炎及分子转运等作用[27]，因此 GNRI 在一定程度上也反映了机体炎症负荷和整体脆弱状态。

本研究通过 ROC 曲线分析发现，血清 FSTL1、CXCL9 与 GNRI 联合预测老年 CPHD 患者预后的 AUC 为 0.949，明显大于三者单独预测的 AUC，提示联合模型具有更优的区分能力。需要指出的是，单一炎症指标往往仅反映疾病某一病理环节，易受急性波动或个体差异影响，预测稳定性相对有限。近年来，在慢性心力衰竭、COPD 及肺动脉高压等慢性心肺疾病中，多指标联合预测被认为较单一生物标志物更具优势，因为其能够从不同病理维度综合评估疾病负荷[28-30]。本研究结果亦支持这一趋势。其生物学合理性可能基于炎症反应与营养状态之间的相互作用机制。FSTL1 作为炎症相关分泌蛋白，参与心肌重构及肺血管炎症反应；CXCL9 为趋化因子，在慢性炎症状态下可促进免疫细胞募集与炎症级联反应；而 GNRI 反映机体营养储备水平，与慢性炎症负荷密切相关。既往研究表明，慢性炎症可加速蛋白分解和营养消耗，而营养不良又可削弱免疫调节功能，进一步加剧炎症反应，形成“炎症-营养不良”相互促进的恶性循环[31]。因此，炎症因子与营养指标的联合评估能更全面反映老年 CPHD 患者的整体病理生理状态及代偿能力，从而提高风险分层的准确性。本研究虽未进行统计学交互项分析以验证三者间的协同作用，但从病理生理角度推测，炎症反应与营养状态可能存在临床层面的相互影响。同时，本研究联合预测模型经 Bootstrap 内部验证显示出良好的校准能力。DCA 提示在较宽风险阈值范围内具有较高净获益，说明该模型在临床风险分层中具有潜在应用价值。

综上所述，老年 CPHD 患者血清 FSTL1、CXCL9 水平升高，联合 GNRI 对老年 CPHD 患者预后具有较高的预测价值。本研究构建的血清 FSTL1、CXCL9 与 GNRI 联合预测模型可作为风险分层的辅助评估工具，为临床早期识别高危患者提供量化依据。但本研究仍存在一定局限性：首先，本研究为单中心研究，样本来源相对有限，可能存在选择偏倚；其次，死亡事件数有限，虽已依据事件数与变量数原则控制多因素模型纳入变量数，并采用 Bootstrap 法进行内部验证，但模型稳定性和泛化能力仍需在多中心、大样本研究中进一步验证；再次，本研究采用 GNRI 评价营养状态，虽具有简便、客观的优势，但对微量营养素、骨骼肌减少及炎症性营养失衡的反映仍有限。未来可结合更多炎症、心功能及营养学指标，构建并验证更全面的综合预测模型，以期为老年 CPHD 患者的精准分层管理提供依据。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献　杜敏：设计研究方案，实施研究过程，数据收集，设计论文框架，论文撰写和修改；杨晶：提出研究思路，分析试验数据，论文审核；马燕、王艳萍：实施研究过程，资料搜集、整理，论文审核；孙智娜：进行统计学分析，论文终审，课题支持。

参考文献

[1] Jansen K，Constantine A，Condliffe R，et al. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease：markers of disease severity，management of advanced heart failure and transplantation[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther，2021，19(9)：837-855.

[2] Kularatne M，Gerges C，Jevnikar M，et al. Updated clinical classification and hemodynamic definitions of pulmonary

hypertension and its clinical implications[J]. J Cardiovasc Dev Dis,2024,11(3):78.
[3] Kovacs G,Bartolome S,Denton C P,et al. Definition,classification and diagnosis of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J,2024,64(4):2401324.
[4] Center For Cardiovascular Diseases,Writing Committee Of The Report On Cardiovascular Health And Diseases In China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021:an updated summary[J]. Biomed Environ Sci,2022,35(7):573-603.
[5] Méndez-bailón M,Lorenzo-villalba N,Romero-correa M,et al. Chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with acute and advanced heart failure:palliative care needs-analysis of the EPICTER study[J]. J Clin Med,2022,11(13):3709.
[6] Ma C,Li J,Jiang W,et al. Signalling pathways regulated by FSTL1 in inflammation and potential therapeutic applications (review)[J]. Int J Mol Med,2026,57(4):86.
[7] Liu Y,Xu J,Liu T,et al. FSTL1 aggravates cigarette smoke-induced airway inflammation and airway remodeling by regulating autophagy[J]. BMC Pulm Med,2021,21(1):45.
[8] Escamilla-gil J M,Torres-duque C A,Llinás-caballero K,et al. Plasma levels of CXCL9 and MCP-3 are increased in asthma-COPD overlap (ACO) patients[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2025,20:1161-1174.
[9] Liu H,Wang Y,Le Q,et al. The IFN-γ-CXCL9/CXCL10-CXCR3 axis in vitiligo:pathological mechanism and treatment[J]. Eur J Immunol,2024,54(4):2250281.
[10] Cheng K,Zhang J,Ye L Y,et al. Geriatric nutrition risk index in the prediction of all-cause and cardiovascular mortality in older adults with hyperlipidemia:NHANES 1999－2018[J]. BMC Geriatr,2024,24(1):634.
[11] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南(2018 年)[J]. 中华全科医师杂志,2018,17(12):959-965.
[12] 刘建模,李静宜,罗颢文,等. 老年营养风险指数对急性缺血性脑卒中患者肺部感染的预测价值[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(12):1310-1314.
[13] 潘楚丽,宋尚道,余小锋. 慢性肺心病患者血清 CysC、MMP-9、HCY 水平与其心功能的关系及其对预后的预测价值[J]. 空军军医大学学报,2025,46(8):1057-1062.
[14] 俞祥洲,程文,张正国. 血清胱抑素 C、B 型利钠肽、老年营养风险指数对慢性肺心病预后预测价值分析[J]. 临床肺科杂志,2024,29(1):24-27.
[15] 薛军,于晶晶,薛明月,等. 血清 Ghrelin、ANGPTL4 联合老年营养风险指数对老年慢性肺心病患者的预后预测价值[J]. 国际检验医学杂志,2025,46(9):1046-1050.
[16] Calverley P M,Rabe K F,Wedzicha J A,et al. The aging lung:physiology,pathophysiology,and clinical implications in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet Respir Med,2021,9(10):1147-1162.
[17] 李俊梅,李荣荣,陈晓娟,等. 血清 FSTL1、MIP-2 和 NT-proBNP 在重症肺炎合并心力衰竭患者中表达及与预后关系研究[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(17):1828-1831.
[18] 李亚男,夏君燕,连雪梅,等. 血清 FSTL1、GRP78 对老年 COPD 患者疾病严重程度及再入院的评估价值[J]. 国际检验医学杂志,2025,46(1):44-48.
[19] Lan Y,Dong C,Wu M,et al. Quercetin ameliorates epithelial-mesenchymal transition and inflammation by targeting FSTL1 and modulating the NF-κB pathway in pulmonary fibrosis[J]. Front Pharmacol,2025,16:1594757.
[20] Jandl K,Marsh L M,Mutgan A C,et al. Impairment of the NKT-STAT1-CXCL9 axis contributes to vessel fibrosis in pulmonary hypertension caused by lung fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med,2022,206(8):981-998.
[21] 邓宝娟,李生香,刘娜娜,等. 血清 CXCL9、sCD163、SP-D 含量在老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期近期预后中的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志,2024,23(19):2026-2029.
[22] 庞宏刚,孟燕,王盼兴,等. 血清 GDF-15、CXCL9、AFR 水平与急性肺栓塞患者病情严重程度及预后的关系[J]. 现代生物医学进展,2024,24(7):1260-1265.
[23] González-sosa S,Santana-vega P,Rodríguez-quintana A,et al. Nutritional status of very elderly outpatients with heart failure and its influence on prognosis[J]. Nutrients,2024,16(24):4401.
[24] Huang Y C,Chen S W,Chiang Y S. Prognostic role of geriatric nutritional risk index (GNRI) and controlling nutritional status (CONUT) on outcomes in patients with head and neck cancer:a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Cancer,2025,25(1):242.
[25] Feng M,Liu Y,Li Q,et al. Association between geriatric nutritional risk index and adverse outcomes in critical ill patients with chronic obstructive pulmonary disease:a cohort study of 2824 older adults[J]. BMC Pulm Med,2024,24(1):634.
[26] Qin Q,Li S,Yao J. Association between the geriatric nutritional risk index with the risk of frailty and mortality in the elderly population[J]. Sci Rep,2025,15(1):12493.
[27] Zhao X,Li J,Liu H,et al. Association of geriatric nutritional risk index with short-term mortality in patients with severe acute kidney injury:a retrospective cohort study[J]. Ren Fail,2024,46(2):2374449.
[28] Xie C,Wang K,Yang K,et al. Toward precision medicine in COPD:phenotypes,endotypes,biomarkers,and treatable traits[J]. Respir Res,2025,26(1):274.
[29] Humbert M,Kovacs G,Hoeper M M,et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension[J]. Eur Respir J,2023,61(1):2200879.
[30] Perrone M A,Aimo A,Bernardini S,et al. Inflammageing and cardiovascular system:focus on cardiokines and cardiac-specific biomarkers[J]. Int J Mol Sci,2023,24(1):844.
[31] Cederholm T,Jensen G L,Correia M I T D,et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition-A consensus report from the global clinical nutrition community[J]. Clin Nutr,2019,38(1):1-9.

(收稿日期:2025-12-20 修回日期:2026-05-11)
(编辑:伍晓敏 陈秋莲)