

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.24.027

衰弱和睡眠障碍相关性的研究进展*

樊少仪¹,徐福平²,裴中³,王琛¹,彭润芯¹综述,杨志敏^{2△}审校

(1. 广州中医药大学第二临床医学院,广州 510405;2. 广东省中医院治未病中心,广州 510120;
3. 中山大学附属第一医院神经科,广州 510080)

[摘要] 衰弱与睡眠障碍是老年群体的常见疾患。目前研究证实,衰弱与睡眠障碍之间相互关联、互为因果,衰弱的老年人更易发生睡眠障碍,而睡眠障碍又会加速老年人的衰弱状态进程。本文旨在阐述衰弱和睡眠障碍,以及衰弱与睡眠障碍之间相关性的作用机制,进而为早期防治衰弱和睡眠障碍提供新的思路。

[关键词] 衰弱;睡眠障碍;老年人

[中图分类号] R592

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)24-4256-05

Research progress on the association between frailty and sleep disorders*

FAN Shaoyi¹, XU Fuping², PEI Zhong³, WANG Chen¹, PENG Runxin¹, YANG Zhimin^{2△}

(1. the Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510405, China; 2. Preventive Treatment of Disease Center, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong 510120, China; 3. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[Abstract] Frailty and sleep disorders are common diseases in the elderly. Current researches have demonstrated that there is an interrelationship and causality between frailty and sleep disorders. The elderly people are more prone to sleep disorders, and sleep disorders promote the process of the frailty. This article aimed to review frailty and sleep disorders, and mechanisms of the relationship between frailty and sleep disorders, which provided new ideas for the early prevention and treatment of frailty and sleep disorders.

[Key words] frailty; sleep disorders; aged

全球人口老龄化现象日趋严峻,老年人身心疾病高发,常会出现各种不适症状,这些症状并非归于单一原因,而是多种因素叠加所致,现代老年病学称其为老年综合征。衰弱是一种常见的老年综合征,研究显示老年人的衰弱状态会增加其发生跌倒、住院、致残甚至死亡等风险^[1]。此外,衰弱也是许多慢性疾病的重要危险因素^[2];衰弱与诸多慢性疾病相辅相成、互相促进,共同构成一个恶性循环。因此,早期发现衰弱的表现极其危险因素,从而积极有效地控制危险因素,防治老年衰弱,降低不良事件发生率,提高老年人生活质量,是当代老年医学领域亟待解决的问题,衰弱相关研究也成为国际老年医学的热点研究。

衰弱与睡眠障碍互为影响,互相促进,形成正反馈,导致病态恶性循环,进而严重损伤老年人生理和心理健康。老年人衰弱的主要危险因素有吸烟、饮

酒、睡眠障碍等^[3],其中以睡眠障碍为显著,其会严重影响老年人疾病的治疗和康复。另一方面,老年人作为特殊群体,昼夜节律和睡眠-觉醒调节系统逐渐退化,睡眠神经生理机制及结构时刻发生变化,并且老年人常伴发多种疾病、心理脆弱、躯体不适和精神压力,使越来越多的老年人出现睡眠障碍。睡眠障碍进而导致疲劳、步态不稳、活动减少等,是衰弱的重要影响因素^[4-5]。本文旨在阐述老年人衰弱与睡眠障碍二者之间的相互作用及其机制,指导临床工作进行针对有效的干预,从而减少老年人衰弱和睡眠障碍的发生、发展。

1 衰弱与睡眠障碍相关概述

1.1 衰弱相关概述 衰弱是指老年人生理机能下降和多种器官系统代偿能力失调,导致身体抗应激能力减退和易损性增加的一种老年综合征,在世界范围内

* 基金项目:国家十三五重点研发计划项目(2018YFC1705600);广东省中医药健康服务与产业发展研究中心项目(2019YBB06)。作者简介:樊少仪(1994—),在读硕士研究生,主要从事睡眠医学的研究。△ 通信作者,E-mail:yangyo@vip.tom.com。

衰弱发生率呈逐年递增趋势。衰弱的评估工具繁多, Fried 衰弱表型是目前使用最广泛的衰弱评估工具, 其将衰弱视为多种器官系统功能衰退累积导致的一种病理综合征, 包括是否存在体质量下降、握力降低、行走速度下降、躯体活动减少和自诉疲劳乏力 5 项指标, 符合以上 3 项及以上即诊断为衰弱。多个流行病学研究证实, 衰弱表型评估可以预测老年人临床不良事件, 包括死亡率。尽管衰弱表型模型被广泛用于各个研究当中, 但有研究者指出, 衰弱表型评估过于简单, 并建议设计一个新的评估模型, 问卷内容包括躯体健康、认知能力、心理健康、社会行为健康等内容^[6]; 基于此理念, 有学者提出的缺陷积累衰弱指数模型(frailty index, FI), 根据老年人所患疾病、躯体及认知功能受损程度、心理危险因素及是否存在其他老年综合征进行综合评价, 累积性指标更能真实反映人体健康^[7]。研究显示, FI 的临界点为 0.67, 当老年人 FI 值超过 0.67 后提示患者机体处于崩溃边缘, 有严重健康缺陷, 预后不良^[7-8]。此外, 衰弱评估工具还可以依据适用人群的不同进行分类: 仅适用于社区群体、仅适用于住院群体及二者均适用。

由于使用不同概念模型下的衰弱测评工具不同, 所报道的衰弱的患病率差异很大。研究报道, 社区老年人的衰弱发生率为 4.0%~59.1%^[9-10], 且衰弱的患病率随着年龄的增长而不断升高。

1.2 睡眠障碍 睡眠障碍也是老年医学领域重要的研究方向。睡眠障碍的表现形式具有多样性, 包括睡眠时间减少、入睡困难、早醒或日间困倦等。国内外研究表明, 社区老年人睡眠障碍的发生率为 35%~65%^[11], 并随着年龄的增长出现睡眠问题越来越严重的现象, 高龄、女性、独居、低学历、低收入、多重用药、慢性病(高血压、糖尿病、心血管疾病、失眠、关节炎等)、不良生活习惯(吸烟、饮酒、低社交等)及焦虑、抑郁的心理状态都是老年人睡眠障碍的危险因素^[12-13]。

睡眠障碍会对老年人的身心健康造成诸多危害, 研究显示多种睡眠不良问题, 如失眠、低效率睡眠和夜间觉醒等是老年人发生心脑血管疾患、躯体功能障碍和精神功能障碍的高危因素^[14-15], 其中整体睡眠效率低于 80%、夜间总体觉醒时间超过 90 min、睡眠时出现缺氧均能显著干扰老年人躯体功能健康^[16]。老年人睡眠障碍通常起源于多种病因, 包括原发性睡眠障碍, 如阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)、睡眠周期性肢体运动(PLMS)和不安腿综合征(RLS)等, 也包括继发于其他基础疾病、药物不良反应或社会心理因素。慢性睡眠障碍会增加白天过度嗜睡的发生率, 过度嗜睡则会导致记忆力下降^[16]、注意力改变和学习困难,

上述改变均会降低老年人的生活质量。目前, 已知的机制包括下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)功能失调、迷走神经张力变化、褪黑素(melatonin, MT)系统功能下降、炎性反应、中枢神经递质的紊乱等^[5]。

2 衰弱与睡眠障碍相关性研究

2.1 衰弱与睡眠障碍相关性的横向研究 横断面研究指出, 患有睡眠障碍的老年人发生衰弱的概率更高^[17-19]。美国的一项研究表明, 睡眠质量差的老年人衰弱患病率为睡眠正常老年人的 1.26 倍, 其中衰弱患病率与睡眠潜伏期的延长、夜间长时间清醒密切相关^[17]。墨西哥的一项研究发现, 与睡眠正常老年人相比, 睡眠质量差的老年女性发生衰弱的风险会增加 3.24 倍, 而睡眠质量与男性的衰弱发病率无明显相关性^[20]。巴西的一项研究显示, 衰弱老年人的睡眠障碍发生率较对照组升高, 其中关系最密切的为较差的睡眠感知^[18]。上述研究表明, 睡眠障碍的程度越高发生衰弱的风险越高, 这可能与共病数量增加^[21]、身体机能下降^[22](如: 步速减慢、握力减弱)、体能活动减少、白天疲劳嗜睡增加^[23]、营养缺乏病^[19]等有关, 这些危险因素共同作用于老年人机体, 导致生理功能下降, 出现衰弱。

2.2 衰弱与睡眠障碍相关性的纵向研究 一项前瞻性研究显示, 衰弱与睡眠障碍之间存在密切相关, 老年人的衰弱降低其睡眠质量, 差的睡眠质量又加重了老年人的衰弱^[21]。ENSRUD 等^[21]对基线时存在睡眠障碍但无衰弱的 2 505 名美国老年人进行了平均 3~4 年的随访, 结果发现主观睡眠质量差、夜间清醒时间多、夜间出现低氧血症等睡眠障碍与老年人的衰弱存在较高的独立相关性, 白天过度嗜睡, 夜间清醒性增强, 严重的睡眠呼吸暂停和夜间睡眠相关低氧血症与死亡风险增加独立相关。衰弱与睡眠障碍是一个互相影响的恶性循环, 一方面虚弱可能导致睡眠节律紊乱, 加剧老年人尤其是存在慢性疾病的老年人的睡眠觉醒节律调节能力下降^[24]; 另一方面, 睡眠障碍也会引发诸如疲劳、活动减少等不良生活状况, 增加衰弱的风险, 二者相辅相成、互为促进关系。因此, 只有找出衰弱和睡眠障碍恶性循环的关键靶点, 进行有针对和有效的干预、终止此恶性循环, 才能减缓或逆转睡眠障碍和衰弱的进展。

2.3 睡眠障碍与各衰弱指标之间的联系 睡眠障碍与各项衰弱指标之间也存在着相互关联。一项多中心病例对照研究表明, 衰弱的 5 个表型中, 握力下降和行走速度下降与整体睡眠质量、睡眠效率、睡眠觉醒时间等都呈强相关^[22]。研究显示活动减少可以增加出现睡眠障碍的风险, 行走速度降低还将提升老年

人群将来发生睡眠障碍的风险^[25]。

2.4 衰弱与睡眠结构之间的联系 既往绝大部分研究只关注老年人衰弱与主观睡眠感知之间的联系^[20],但未分析衰弱与各睡眠结构之间的关系。ENSRUD 等^[17]研究 2 505 名社区老年人,发现睡眠效率下降及睡眠觉醒时间延长与老年人衰弱相关,同时也增加老年人的死亡风险。RAMOS 等^[26]的研究结果提示,经常打鼾的老年人执行能力和处理速度较差,白天严重嗜睡老年人的执行能力差,睡眠-觉醒障碍与衰弱呈明显正相关。PIOVEZAN 等^[27]研究显示,衰弱老年人睡眠结构变化主要表现为总睡眠时间、睡眠效率降低,慢波睡眠时间减少,这些睡眠问题都导致衰弱及死亡风险的增高。VAZ FRAGOSO 等^[24]研究了 374 名社区老年人,结果发现衰弱与白天严重嗜睡相关。这些结果虽然存在细微差别,但是都提示了睡眠障碍中的睡眠结构如白天嗜睡、夜间觉醒等与衰弱的发生率密切相关,其具体机制仍有待进一步探讨。

3 衰弱与睡眠障碍相关的机制

衰弱和睡眠障碍都有各自的发病机制,这些机制并非独立,而是相互作用、共同存在,从而引起躯体衰弱和睡眠障碍。目前主要的机制如下。

3.1 共病机制 共病指同时罹患两种或以上慢性疾病,可加重病情并延缓痊愈。既往研究表明,共病如心脑血管疾病(心力衰竭、心肌梗死、脑卒中、高血压)、代谢性疾病(糖尿病)、肌肉骨骼病(骨质疏松)、神经退行性病变(痴呆)、抑郁能使衰弱和睡眠障碍的风险同时增加,且躯体共患病的数量与衰弱和睡眠障碍的风险呈正相关^[27]。潜在的机制包括慢性炎症、胰岛素抵抗导致的躯体运动功能损伤和生理机能下降^[28]。虽然肌少症是衰弱可靠的诊断标志,但高血压、糖尿病、卒中等疾患也能使肌少症加重或恶化,因此肌少症也是共病常见的临床表现之一。MOON 等^[29]的研究显示,在排除年龄、性别等混杂因素后,老年人如果入选时存在肌少症,随访 5 年后更易患认知损伤,其可能的生物学反应机制包括炎症反应因子、胰岛素抵抗、氧化应激等。

3.2 炎症反应机制 既往研究显示,血液中高表达炎症反应标志物,如 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)与老年人衰弱、睡眠障碍关系密切^[30-31],提示导致躯体衰弱和睡眠障碍的另一个发病机制可能是炎症反应。炎症反应与老年人脑血管疾病、氧化应激反应或者激素代谢失调密切相关,上述疾患又会诱发或加重老年人的衰弱和睡眠障碍。炎症反应因子可直接或间接地影响机体血清蛋白水平、去脂体质量、全身骨骼骨量、肌肉力量

等,最终导致骨骼肌的密度和质量下降,使老年人出现体质量下降、疲乏、步速减慢等,最终导致衰弱^[31]。此外,失眠、嗜睡和睡眠呼吸障碍患者血清中炎症因子 IL-6、TNF- α 、CRP 等水平升高^[32],可以推测炎症因子水平升高可以诱发或加重睡眠障碍。既往流行病学及基础研究证实了慢性炎症与老年人衰弱的相关性,并提出“炎症衰老”这一概念,它是指由于免疫系统老化所致的慢性低度非特异性炎症,以炎症分子水平升高为特征,炎症衰老与老年人的衰弱发病率和病死率增加相关^[33],且可显著增加冠心病、脑卒中、急性肾损伤及老年痴呆等疾病的风险^[34]。另有研究发现,老年人体内 IL-6、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的表达是握力和肌肉力量的重要预测因子^[35]。

3.3 内分泌机制 衰弱与睡眠障碍的中间调节还可能包括内分泌机制。ROTH 等^[36]研究发现,失眠与 HPA 轴的过度激活有关,HPA 轴的过度激活会导致患者出现骨质疏松症,进而导致衰弱的发生。另一方面,衰弱出现内源性抗氧化能力下降,引起机体氧化应激,夜间皮质醇升高^[37],这可能会对正常的睡眠方式产生负面影响,引起睡眠障碍和快速动眼相(REM)睡眠时间减少^[38]。此外,相关研究也发现睡眠不足会影响生长激素、IGF-1 和睾酮的分泌,并且增强肌肉蛋白水解,从而导致肌肉减少症和虚弱^[19]。

3.4 免疫机制 免疫失调和免疫老化已经被证明会增加衰弱和睡眠障碍的发病风险^[39-40]。一项美国的研究发现,社区老年人新蝶呤(细胞免疫防御系统激活直接标志物)浓度的升高与衰弱的发生率呈正相关,提示免疫的异常激活可能会加速慢性炎症反应从而导致衰弱^[40]。另外,BESDOVSKY 等^[39]提出的睡眠与免疫系统的调节通路理论中,自身免疫和自主神经系统通过释放调节睡眠相关信号分子从而调节睡眠节律。睡眠障碍会导致持续存在的非特异性慢性炎症,直接影响免疫调节系统,导致免疫紊乱,对健康产生负面影响。

3.5 营养机制 最近研究显示,营养因素在衰弱及睡眠障碍发挥了重要作用。研究表明,饮食营养不良、微量元素的缺乏(铁、维生素 D、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 等)是造成老年人衰弱、肌少症、跌倒、抑郁和睡眠障碍等负性事件的危险因素^[41]。有研究发现,维生素 B₁₂、维生素 D 和叶酸缺乏与睡眠障碍相关^[42]。此外,老年人热量或必需营养成分摄入减低都会引起骨骼肌肉质量减少、体力活动减少,进而出现衰弱^[43]。JAYANAMA 等^[44]研究显示,血清维生素 D 水平与老年人的虚弱患病率及病死率密切相关。其潜在机制为营养不良能导致神经退行性病变和脑白质损

伤^[45],从而损伤大脑调节功能,引起睡眠生理节律紊乱;其次,营养不良会影响褪黑素释放,导致昼夜节律失调。同时,由于营养的不平衡,衰弱的合并症(如心理困扰)可能会通过增强炎症反应和促进糖皮质激素的暴露而对正常的睡眠产生负面影响^[19]。

4 小 结

综上所述,衰弱与睡眠障碍密切关联,存在共同发病机制,一方面老年人衰弱增加了睡眠障碍的风险,另一方面睡眠障碍加速老年人衰弱的进展。因此,积极评估老年人的衰弱状态,在窗口期早期识别和及时干预能够逆转衰弱的进程,延缓睡眠障碍的发生、发展。纵观当前,我国关于衰弱和睡眠障碍的相关研究甚少,并且不够深入。因此,未来仍需深入研究衰弱和睡眠障碍的危险因素和相互作用机制,临床研究评估改善睡眠对衰弱患者的益处,以期寻找更有针对性、更有效的治疗措施,为今后衰弱及睡眠障碍的综合治疗提供新的思路与方法。

参考文献

[1] MATHERS C D, STEVENS G A, BOERMA T, et al. Causes of international increases in older age Life expectancy[J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 540-548.

[2] CHENG M H, CHANG S F. Frailty as a risk factor for falls among community dwelling People: evidence from a Meta-Analysis[J]. *J NursScholarsh*, 2017, 49(5): 529-536.

[3] GOBBENS R J, AL E. Determinants of frailty[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2010, 11(5): 356-364.

[4] NÓBREGA P N, MACIEL A C, RICARDO O G, et al. Sleep and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: a cross-sectional study[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14(3): 605-612.

[5] WAI J L, YU D S. The relationship between sleep-wake disturbances and frailty among older adults: a systematic review[J]. *J Adv Nurs*, 2019. (2019-10-07)[2019-10-20]. <https://doi.org/10.1111/jan.14231>.

[6] 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): M146-156.

[7] ROCKWOOD K, SONG X, MACKNIGHT C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people[J]. *CMAJ*, 2005, 173(5): 489-495.

[8] ROCKWOOD K, MITNITSKI A. Limits to deficit accumulation in elderly people[J]. *Mech Ageing Dev*, 2006, 127(5): 494-496.

[9] KOJIMA G, ILIFFE S, TANIGUCHI Y, et al. Prevalence of frailty in Japan: a systematic review and meta-analysis

[J]. *J Epidemiol*, 2017, 27(8): 347-353.

[10] CLEGG A, YOUNG J, ILIFFE S, et al. Frailty in elderly people[J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 752-762.

[11] LU L, WANG S B, RAO W W, et al. The prevalence of sleep disturbances and sleep quality in older Chinese adults: a comprehensive Meta-Analysis [J]. *Behav Sleep Med*, 2019, 17(6): 683-697.

[12] JAUSSENT I, DAUVILLIERS Y, ANCELIN M L, et al. Insomnia symptoms in older adults: associated factors and gender differences[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19(1): 88-97.

[13] HINZ A, GLAESMER H, BRAEHLER E, et al. Sleep quality in the general population: psychometric properties of the Pittsburgh Sleep Quality Index, derived from a German community sample of 9284 People[J]. *Sleep Med*, 2017, 30(2): 57-63.

[14] COVASSIN N, SINGH P. Sleep duration and cardiovascular disease risk: epidemiologic and experimental evidence[J]. *Sleep Med Clin*, 2016, 11(1): 81-89.

[15] GOTTLIEB D J, REDLINE S, NIETO F J, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study[J]. *Sleep*, 2006, 29(8): 1009-1014.

[16] CROWLEY K. Sleep and sleep disorders in older adults [J]. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21(1): 41-53.

[17] ENSRUD K E, BLACKWELL T L, REDLINE S A, et al. Sleep disturbances and frailty status in older Community-Dwelling men[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(11): 2085-2093.

[18] NOBREGA P V, MACIEL A C, DE ALMEIDA H M, et al. Sleep and frailty syndrome in elderly residents of long-stay institutions: a cross-sectional study[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2014, 14(3): 605-612.

[19] DEL BRUTTO O H, MERA R M, SEDLER M J, et al. The effect of age in the association between frailty and poor sleep quality: a population-based study in community-Dwellers (the atahualpa project) [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17(3): 269-271.

[20] MORENO-TAMAYO K, MANRIQUE-ESPINOZA B, ROSAS-CARRASCO O, et al. Sleep complaints are associated with frailty in Mexican older adults in a rural setting[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(12): 2573-2578.

[21] ENSRUD K E, BLACKWELL T L, ANCOLI-ISRAEL S, et al. Sleep disturbances and risk of frailty and mortality in older men[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(10): 1217-1225.

[22] DAM T T, EWING S, ANCOLI-ISRAEL S, et al. Association between sleep and physical function in older men: the osteoporotic fractures in men sleep study[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(9): 1665-1673.

[23] GOLDMAN S E, ANCOLI-ISRAEL S, BOUDREAU R,

- et al. Sleep problems and associated daytime fatigue in community-dwelling older individuals[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2008, 63(10):1069-1075.
- [24] VAZ FRAGOSO C A, GAHBAUER E A, VAN NESS P H, et al. Sleep-wake disturbances and frailty in community-living older persons[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(11):2094-2100.
- [25] FRAGOSO C A, MILLER M E, FIELDING R A, et al. Sleep-Wake disturbances in sedentary Community-Dwelling elderly adults with functional limitations[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(6):1064-1072.
- [26] RAMOS A R, GARDENER H, RUNDEK T, et al. Sleep disturbances and cognitive decline in the Northern Manhattan Study[J]. *Neurology*, 2016, 87(14):1511-1516.
- [27] PIOVEZAN R D, ABUCHAM J, DOS SANTOS R V, et al. The impact of sleep on age-related sarcopenia: possible connections and clinical implications[J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 23(Pt B):210-220.
- [28] MOON S S. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010[J]. *Endocr J*, 2014, 61(1):61-70.
- [29] MOON J H, MOON J H, KIM K M, et al. Sarcopenia as a predictor of future cognitive impairment in older adults[J]. *J Nutr Health Aging*, 2016, 20(5):496-502.
- [30] HUBBARD R E, O' MAHONY M S, SAVVA G M, et al. Inflammation and frailty measures in older People[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(9b):3103-3109.
- [31] YAO X, LI H F, LENG S X. Inflammation and immune system alterations in frailty[J]. *Clin Geriatr Med*, 2011, 27(1):79.
- [32] RITTER P S, KRETSCHMER K, PFENNIG A A. Disturbed sleep in bipolar disorder is related to an elevation of IL-6 in peripheral monocytes[J]. *Med Hypotheses*, 2013, 81(6):1031-1033.
- [33] DE MARTINIS M, FRANCESCHI C, MONTI D A. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly[J]. *Exp Mol Pathol*, 2006, 80(3):219-227.
- [34] HSU P F, PAN W H, YIP B S, et al. C-reactive protein predicts incidence of dementia in an elderly Asian community cohort[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, 18(3):277.
- [35] MAGGIO M, DE VITA F, LAURETANI F, et al. IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty[J]. *Nutrients*, 2013, 5(10):4184-4205.
- [36] ROTH T, ROEHRS T, PIES R. Insomnia: pathophysiology and implications for treatment[J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11(1):71-79.
- [37] MARCOS P D, SANCHEZ F M, MASEDA A, et al. Serum cortisol but not oxidative stress biomarkers are related to frailty: results of a cross-sectional study in Spanish older adults[J]. *J Toxicol Environ Health A*, 2019, 82(14):815-825.
- [38] BALBO M, LEPROULT R, VAN CAUTER E. Impact of sleep and its disturbances on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal axis activity[J]. *Int J Endocrinol*, 2010(2010):759234.
- [39] BESEDOVSKY L, LANGE T, BORN J. Sleep and immune function[J]. *Pflugers Arch*, 2012, 463:121-137.
- [40] RAMANATHAN R, KOHLI A, INGARAMO M C, et al. Serum chitotriosidase, a putative marker of chronically activated macrophages, increases with normal aging[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2013, 68(10):1303-1309.
- [41] SOYSAL P, SMITH L, DOKUZLAR O, et al. Relationship Between Nutritional Status and Insomnia Severity in Older Adults[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2019, 20(12):1593-1598.
- [42] SOYSAL P, ISIK A T. Vitamin B-12 deficiency can be a cause of acute reversible parkinsonism and cognitive impairment in older adults[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2018, 18(4):650-651.
- [43] MALAFARINA V, URIZ-OTANO F, INIESTA R A. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(1):10-17.
- [44] JAYANAMA K, THEOU O, BLODGETT J M, et al. Frailty, nutrition-related parameters, and mortality across the adult age spectrum[J]. *BMC Med*, 2018, 16(1):188.
- [45] DE V A, LONTERMAN M S, VAN DER FLIER W M, et al. Malnutrition and risk of structural brain changes Seen on magnetic resonance imaging in older adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(12):2457-2463.