

HALP评分与合并糖尿病的心血管疾病人群死亡风险相关性分析：基于NHANES的回顾性队列研究

林凡辉¹, 王军华², 戴红艳^{3*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛市市立医院肿瘤科, 山东 青岛

³青岛市市立医院保健三科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月11日; 发布日期: 2024年12月18日

摘要

目的: 评估血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板评分(HALP评分)与患有糖尿病的心血管疾病人群的全因和心因死亡风险的相关性。方法: 基于1999~2018年美国国家健康与营养检查调查(NHANES)数据库, 采用自然对数转化后的HALP评分(LnHALP)进行研究。使用加权多变量调整Cox分析、Kaplan-Meier生存曲线分析其与全因和心因特异性死亡率的关系, 并通过限制性立方样条(RCS)分析评估非线性关系。结果: 最终共纳入2621名参与者, 在调整了混杂因素后, 加权多因素Cox回归提示, LnHALP每升高1单位, 参与者全因死亡率显著降低26% [HR = 0.74, 95%CI: 0.64~0.85], 心因死亡率降低33% [HR = 0.67, 95%CI: 0.52~0.87]。与最低三分位数人群相比, LnHALP最高三分位数人群的全因和心因死亡风险分别下降了23% [HR = 0.77, 95%CI: 0.65~0.91]、31% [HR = 0.69, 95%CI: 0.53~0.91]。限制性立方样条分析显示LnHALP评分与死亡风险呈现非线性关系, LnHALP评分与全因和心因死亡风险呈J形曲线。结论: HALP评分与患有糖尿病的心血管疾病人群的全因死亡率和心因死亡率之间独立相关。

关键词

NHANES, HALP评分, 心血管疾病, 死亡结局

Correlation Analysis between HALP Score and Mortality Risk in Cardiovascular Disease Patients with Diabetes: A Retrospective Cohort Study Based on NHANES Data

*通讯作者。

文章引用: 林凡辉, 王军华, 戴红艳. HALP 评分与合并糖尿病的心血管疾病人群死亡风险相关性分析: 基于 NHANES 的回顾性队列研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 711-726. DOI: 10.12677/acm.2024.14123139

Fanhui Lin¹, Junhua Wang², Hongyan Dai^{3*}

¹Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Oncology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

³The Third Department of Health Care, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 11th, 2024; published: Dec. 18th, 2024

Abstract

Objective: To evaluate the association between hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and the risk of all-cause and cardiovascular mortality among patients with diabetes and cardiovascular disease. **Methods:** This study utilized data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) database from 1999 to 2018. Due to the skewed distribution of HALP scores, we employed the natural logarithm-transformed HALP score (LnHALP) for subsequent analyses. The associations between LnHALP scores and all-cause and cardiovascular-specific mortality were examined using weighted multivariate-adjusted Cox regression analysis and Kaplan-Meier survival curves. Restricted cubic spline (RCS) analysis was performed to evaluate potential non-linear relationships. **Results:** A total of 2621 participants were included in the final analysis. After adjusting for confounding factors including age, gender, race, poverty-income ratio, education level, hypertension, body weight, estimated glomerular filtration rate (eGFR), chronic kidney disease, hyperlipidemia, smoking, and alcohol consumption, the weighted multivariate Cox regression analysis revealed that each unit increase in LnHALP was associated with a 26% reduction in all-cause mortality risk [HR = 0.74, 95%CI: 0.64~0.85] and a 33% reduction in cardiovascular mortality risk [HR = 0.67, 95%CI: 0.52~0.87]. When participants were stratified into tertiles based on LnHALP scores, those in the highest tertile demonstrated a 23% lower risk of all-cause mortality [HR = 0.77, 95%CI: 0.65~0.91] and a 31% lower risk of cardiovascular mortality [HR = 0.69, 95%CI: 0.53~0.91] compared to those in the lowest tertile. Restricted cubic spline analysis demonstrated a nonlinear relationship between LnHALP score and mortality risk, with J-shaped curves observed between LnHALP score and both all-cause and cardiovascular mortality. **Conclusion:** The HALP score demonstrates an independent association with both all-cause and cardiovascular mortality among patients with diabetes and cardiovascular disease. These findings suggest that the HALP score may serve as a valuable prognostic indicator for this high-risk population.

Keywords

NHANES, HALP Score, Cardiovascular Disease, Mortality

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心血管疾病(CVD)是全球发病率和死亡率的主要原因,给医疗保健系统和经济带来了沉重的负担[1]。根据世界卫生组织的数据,2019年估计有1790万人死于心血管疾病,占全球死亡总数的32%。据估计,仅在美国,每年的成本就为3630亿美元,预计到2035年将上升到7490亿美元[2]。此外,心血管疾病也是导致残疾的主要原因之一,显著降低了患者的生产力和生活质量。

糖尿病(DM)等合并症进一步加剧了心血管疾病患者的负担。糖尿病和心血管疾病具有共同的危险因素,包括肥胖、高血压和血脂异常等,并且具有双向关系[3]。糖尿病是心血管疾病的主要危险因素,与无糖尿病的患者相比,糖尿病患者患心血管疾病的风险增加 2 到 4 倍[4]。相反,心血管疾病也可以通过胰岛素抵抗和炎症等机制促进糖尿病的发展[5]。糖尿病和心血管疾病共存往往导致更差的临床结局,包括更高的死亡率、更高的致残率和更高的医疗保健成本[6]。与单独患有任何一种疾病的患者相比,糖尿病和心血管疾病患者发生心力衰竭、心肌梗塞和中风等并发症的风险明显更高[7]。

HALP 评分是 Chen 等人于 2015 年首次提出的一种新的预后指标[8]。这个简单的评分整合了四个常规血液学参数:血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞计数和血小板计数。从生理学上讲,HALP 评分反映了营养状况和全身炎症的结合。血红蛋白和白蛋白水平低表明营养不良,而淋巴细胞计数减少和血小板计数增加是炎症的标志物。自推出以来,HALP 评分已作为各种疾病的预后工具进行研究,包括几种类型的癌症[9]-[12]、中风[13]、冠心病[14]以及慢性阻塞性肺疾病急性加重[15]等疾病。这些研究一致表明,较低的 HALP 评分与较差的临床结果和较高的死亡率相关。然而,HALP 评分对心血管疾病患者尤其是合并糖尿病的患者预后价值在很大程度上仍未得到探索。

鉴于心血管疾病和糖尿病的炎症、营养不良和不良结局之间的密切联系,HALP 评分有可能作为该患者群体的有用预后标志物。为了填补这一知识空白,我们使用 NHANES 的数据进行了本研究,以调查心血管疾病合并糖尿病人群 HALP 评分与长期预后之间的关联。我们假设较低的 HALP 评分与该患者群体中心血管和全因死亡的风险增加相关。阐明 HALP 评分在合并糖尿病的心血管疾病患者中的预后意义,有助于识别高危个体。这些高危患者可能需要接受更密切的监测和更积极的治疗干预措施,从而改善其临床结局。通过这项研究,我们希望能够为临床医生提供一个简单、实用的工具,用于风险评估和患者管理,最终降低合并糖尿病心血管疾病患者的不良预后风险。

2. 方法

2.1. 研究人群

NHANES 是一项采用多阶段概率抽样程序来评估美国人民健康和营养状况的计划,其数据是公开访问且去识别化的,因此,进行二次分析。不需要额外的机构审查委员会批准或知情同意。本研究首先从 1999 到 2018 年 10 个周期共纳入共 101316 名参与者,排除标准包括无糖尿病,无心血管疾病,怀孕、缺失 HALP 评分数据的个体,以及协变量和随访信息缺失的,最终纳入了 2621 名参与者。图 1 显示了本研究的样本筛选流程。

2.2. 心血管疾病以及糖尿病的定义

按照以往发表论文[16]的研究定义,糖尿病被定义为满足以下任何标准之一:(1)空腹血糖 ≥ 126 mg/dL;(2)2 小时口服葡萄糖耐量试验(OGTT)葡萄糖 ≥ 200 mg/dL;(3)糖化血红蛋白(HbA1c) $\geq 6.5\%$;(4)使用胰岛素或口服降糖药;(5)自我报告的医生诊断的糖尿病。

心血管疾病的诊断通过有质量保证和受控的医疗状况调查得到确认。参与者被问及医生或其他卫生专业人员是否曾告诉他们患有心力衰竭、冠心病、心绞痛、心肌梗塞或中风,如果他们对这些问题中的任何一个回答“是”,则他们被诊断出患有心血管疾病。

2.3. 血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞、血小板评分的定义

血液样本在移动检查中心检查期间采集,随后在实验室进行分析。HALP 评分根据以下公式计算:
$$HB(g/L) \times ALB(g/L) \times \text{淋巴细胞}(10^9/L) / \text{血小板}(10^9/L) [17]。$$

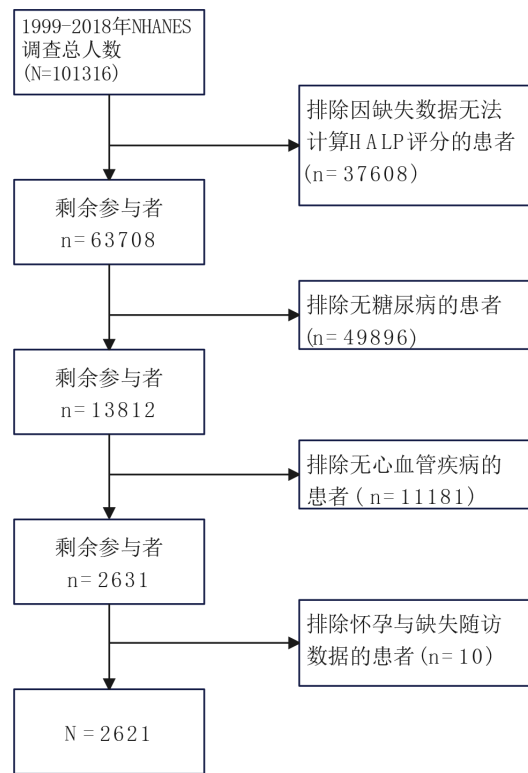


Figure 1. Sample screening flowchart

图 1. 样本筛选流程图

2.4. 协变量

人口统计相关协变量主要通过家庭访谈问卷的形式获得。这些因素包括年龄、性别、种族、教育程度和贫穷收入比(PIR)。PIR 是家庭总收入除以贫困线,是衡量贫困状况的指标,根据分析指南,PIR 被分为三个水平: ≤ 1.3 (低收入)、 $1.3 \sim 3.5$ (中等收入)和 > 3.5 (高收入)。用体重除以身高的平方,计算出 BMI,并将其分为正常体重($< 25 \text{ kg/m}^2$)、超重($25 \sim 30 \text{ kg/m}^2$)和肥胖($> 30 \text{ kg/m}^2$)。高血压被确定为连续 3 次测量的血压测量值超过 $140/90 \text{ mmHg}$ 、相关医学史或专业诊断。高脂血症的定义为总胆固醇 $\geq 200 \text{ mg/dL}$,甘油三酯 $\geq 150 \text{ mg/dL}$, LDL $\geq 130 \text{ mg/dL}$, HDL $\leq 40 \text{ mg/dL}$ (男性)或 $\leq 50 \text{ mg/dL}$ (女性)。或者报告使用降脂药物的参与者被归类为患有高脂血症[18]。慢性肾脏病[19]的诊断标准是尿白蛋白与肌酐之比 $\geq 30 \text{ mg/g}$ 或 $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 。估计肾小球滤过率(eGFR)是根据 CKD-EPI 方程[20]计算的。

2.5. 终点的定义

研究结果是全因死亡率和心因死亡率,在 NHANES 中,死亡信息是通过国家死亡指数(NDI)的链接获得的: <https://www.cdc.gov/nchs/data-linkage/mortality.htm>。随访在受试者死亡后或截至 2019 年 12 月 31 日结束。心血管死亡率是使用 ICD-10 代码 I00-I78 确定的。

2.6. 统计分析

由于 NHANES 的复杂抽样设计,为了确保样本在美国人群中的代表性,我们根据指南将样本重量、聚类和分层纳入对数据进行分析。正态分布的连续变量表示为加权平均值和标准误差(SE),非正态分布的连续变量被描述为中位数和四分位距。分类变量表示为未加权频率和加权百分比。为了进行组间比较,

我们对正态分布的连续变量使用独立样本 t 检验。对于偏态分布的连续变量，我们采用 Mann-Whitney U 检验。卡方检验用于分类变量以分析组差异。由于 HALP 评分的值是右偏态分布，我们将其进行了自然对数转化为 LnHALP 进行后续的分析。采用调查加权 Cox 比例风险回归来评估与 LnHALP 与全因和心血管死亡率相关的死亡率风险比(HR)和 95%可信区间(95%CI)。通过限制三次样条(RCS)分析探索潜在的非线性关系。根据拐点将 LnHALP 分为两段，进行分段 Cox 回归以评估与合并糖尿病的心血管疾病患者全因死亡率和心血管死亡率之间的相关性，同时绘制 Kaplan-Meier 曲线以评估 LnHALP 与全因死亡率的相关性。最后使用性别、年龄、体重指数、吸烟状况、高血压、慢性肾脏病、高脂血症等变量进行分层和交互作用分析。为评估 LnHALP 评分对死亡风险的预测能力，我们进行了时间依赖性 ROC 分析，计算了 1 年、2 年、3 年、5 年和 10 年的 AUC 值及其 95%置信区间。为了验证研究结果的稳健性，我们采用倾向性评分匹配方法进行敏感性分析。本研究所有分析均使用 R 软件 4.4.1 版进行， $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 研究人群的特征

本研究共纳入 2621 名参与者，共记录到 1226 例死亡结局。根据患者随访结束时的生存状态分为生存和死亡两组，两组的人群的特征如表 1 所示，该队列研究包括 56.59%的男性和 43.41%的女性，中位年龄为 68 岁。表 1 显示，存活组、死亡组在多个变量上存在统计学差异($P < 0.05$)。具体而言，分别是年龄、eGFR、血红蛋白、白蛋白、LnHALP、淋巴细胞计数、种族构成、教育水平、BMI 分组、CKD 状态、高脂血症、饮酒状况以及贫困收入比等指标。而血小板计数、性别构成、高血压和吸烟状况在组间无显著差异。与存活组相比，死亡组参与者年龄更大，LnHALP 评分值更低。

Table 1. Baseline characteristics stratified by survival and death subgroups
表 1. 基于存活和死亡亚组划分的基线特征

变量	总人群(n = 2621)	存活组(n = 1395)	死亡组(n = 1226)	P-value
年龄(岁)	68.00 (60.00, 76.00)	65.00 (57.00, 72.00)	73.00 (65.00, 80.00)	<0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	71.01 (0.60)	77.28 (0.77)	62.79 (0.78)	<0.001
血红蛋白(g/L)	13.96 (0.05)	14.16 (0.05)	13.71 (0.07)	<0.001
白蛋白(g/L)	40.97 (0.09)	41.22 (0.12)	40.65 (0.12)	<0.001
LnHALP	3.86 (0.01)	3.93 (0.02)	3.78 (0.02)	<0.001
淋巴细胞(10 ⁹ /L)	1.90 (1.50, 2.40)	1.90 (1.50, 2.40)	1.80 (1.30, 2.30)	<0.001
血小板(10 ⁹ /L)	221.00 (184.00, 267.00)	220.00 (182.00, 265.00)	224.00 (186.00, 273.00)	0.240
性别(%)				0.110
女性	1104 (43.41)	612 (41.36)	492 (46.09)	
男性	1517 (56.59)	783 (58.64)	734 (53.91)	
种族(%)				<0.001
墨西哥裔美国人	359 (5.02)	202 (5.77)	157 (4.03)	
非西班牙裔黑人	592 (12.38)	333 (13.12)	259 (11.42)	
非西班牙裔白人	1316 (72.48)	595 (68.54)	721 (77.66)	
其他种族	354 (10.11)	265 (12.57)	89 (6.89)	

续表

教育水平(%)				<0.001
高中以下	523 (12.47)	234 (9.06)	289 (16.95)	
高中	1110 (42.93)	578 (41.78)	532 (44.43)	
高中以上	988 (44.60)	583 (49.16)	405 (38.62)	
体重(%)				<0.001
正常	368 (12.84)	152 (10.01)	216 (16.57)	
超重	791 (27.54)	386 (25.96)	405 (29.61)	
肥胖	1462 (59.62)	857 (64.03)	605 (53.82)	
慢性肾脏病(%)				<0.001
有	1435 (49.78)	601 (38.58)	834 (64.47)	
无	1186 (50.22)	794 (61.42)	392 (35.53)	
高血压(%)				0.640
有	2192 (82.63)	1170 (82.20)	1022 (83.18)	
无	429 (17.37)	225 (17.80)	204 (16.82)	
高脂血症(%)				0.002
有	2378 (92.78)	1285 (94.33)	1093 (90.75)	
无	243 (7.22)	110 (5.67)	133 (9.25)	
吸烟				0.470
从不吸烟	1069 (39.79)	585 (41.09)	484 (38.08)	
从前吸烟	1128 (43.72)	571 (42.34)	557 (45.53)	
现在吸烟	424 (16.49)	239 (16.57)	185 (16.39)	
饮酒				0.001
有	2186 (84.97)	1190 (87.90)	996 (81.13)	
无	435 (15.03)	205 (12.10)	230 (18.87)	
贫困收入比(%)				<0.001
低收入	939 (26.72)	506 (25.48)	433 (28.36)	
中等收入	1196 (47.13)	596 (42.83)	600 (52.78)	
高收入	486 (26.14)	293 (31.69)	193 (18.86)	

连续变量以加权平均数 ± 标准误差描述，方差分析计算 P 值。分类变量以纳入样本数(加权百分比)描述，卡方检验计算 P 值。eGFR：估计肾小球滤过率；HALP：血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板评分；LnHALP：经过自然对数转换的 HALP。

3.2. HALP 评分与死亡率之间的关联

我们探讨了合并糖尿病的心血管疾病患者 LnHALP 评分与死亡率的关系，如表 2 所示，三个模型均显示 LnHALP 评分与长期全因死亡率和心血管死亡率独立相关；在调整协变量后，我们发现 LnHALP 评分与全因死亡风险[HR = 0.74, 95%CI = 0.64~0.85 和心因死亡风险[HR = 0.67, 95%CI = 0.52~0.87 呈负相关。之后我们将 LnHALP 三等分，在调整了所有混杂因素后，与最低的三分位数相，最高的 LnHALP 评

分三分位数与全因死亡率风险(调整后的 HR: 0.77, 95%CI: 0.65~0.91, P < 0.01)和心血管死亡率(调整后的 HR: 0.69, 95%CI: 0.53~0.91, P = 0.01)降低有关。此外, 三分位数分类的所有趋势均具有统计学意义(P for trend < 0.01)。RCS 曲线显示, LnHALP 评分与全因死亡率(P-nonlinear < 0.001) (图 2(a))和心血管死亡率(P-nonlinear < 0.001) 图 2(b))呈非线性和 J 形相关。我们计算出 J 型曲线的拐点为 3.85, 基于此, 我们将 LnHALP 分为高分组和低分组, 我们分析了不同 LnHALP 评分水平下合并糖尿病的心血管疾病患者死亡风险(表 3), 结果表明当 LnHALP < 3.85 时, LnHALP 评分与患有糖尿病的心血管疾病人群全因死亡率之间存在显著的负相关。而 Kaplan-Meier 生存分析表明, 高 LnHALP 组患者的中位生存时间为 144 个月, 长于低 LnHALP 组的 112 个月(Log-rank 检验, P < 0.001), 提示较高的 LnHALP 水平与更佳生存预后相关(图 3)。

Table 2. Association between LnHALP levels and all-cause mortality and cardiovascular mortality

表 2. LnHALP 水平与全因死亡率及心血管死亡率的相关性分析

Variables	Crude model		Model 1		Model 2	
	95%CI	P	95%CI	P	95%CI	P
All-cause mortality						
LnHALP continuous	0.63 (0.55, 0.72)	<0.01	0.70 (0.61, 0.81)	<0.01	0.74 (0.64, 0.85)	<0.01
LnHALP Levels						
Tertiles 1	ref		ref		ref	
Tertiles 2	0.63 (0.54, 0.74)	<0.01	0.71 (0.61, 0.83)	<0.01	0.77 (0.66, 0.91)	<0.01
Tertiles 3	0.64 (0.55, 0.76)	<0.01	0.74 (0.63, 0.87)	<0.01	0.77 (0.65, 0.91)	<0.01
P for trend		<0.01		<0.01		<0.01
Cardiovascular mortality						
LnHALP continuous	0.56 (0.44, 0.72)	<0.01	0.61 (0.47, 0.79)	<0.01	0.67 (0.52, 0.87)	<0.01
LnHALP Levels						
Tertiles 1	ref		ref		ref	
Tertiles 2	0.52 (0.38, 0.70)	<0.01	0.63 (0.47, 0.85)	0.002	0.70 (0.51, 0.96)	0.03
Tertiles 3	0.57 (0.44, 0.73)	<0.01	0.66 (0.51, 0.85)	0.001	0.69 (0.53, 0.91)	0.01
P for trend		<0.01		0.001		0.01

Crude model: 未调整协变量; Model 1: 调整年龄、性别、种族; Model 2: 调整年龄, 性别, 种族, 贫困收入比率, 教育程度, 高血压, 体重, 估计肾小球滤过率(eGFR), 慢性肾脏病, 高脂血症, 吸烟, 饮酒。HALP: 血红蛋白、白蛋白、淋巴细胞和血小板评分; LnHALP: 经过自然对数转换的 HALP; All-cause mortality: 全因死亡率; Cardiovascular mortality: 心血管死亡率。

Table 3. Analysis of the association between different LnHALP levels and mortality

表 3. 不同 LnHALP 水平与死亡率的相关性分析

亚组	95%CI	P
LnHALP		
高	1.086 (0.569, 2.072)	0.802
低	0.403 (0.255, 0.639)	<0.001

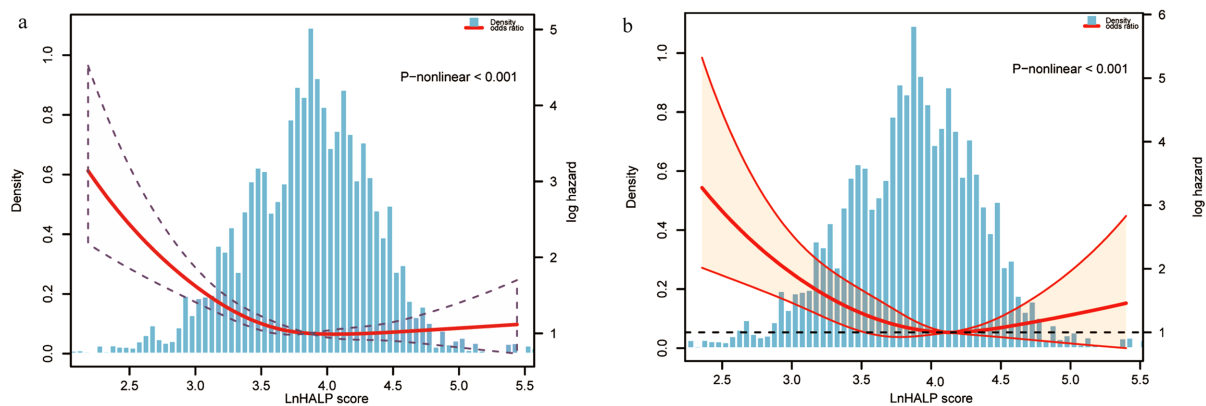


Figure 2. Restricted cubic spline curves for the association between LnHALP and mortality. (a) All-cause mortality; (b) Cardiovascular mortality

图 2. LnHALP 与死亡率限制性立方样条图。(a) 全因死亡率；(b) 心因死亡率

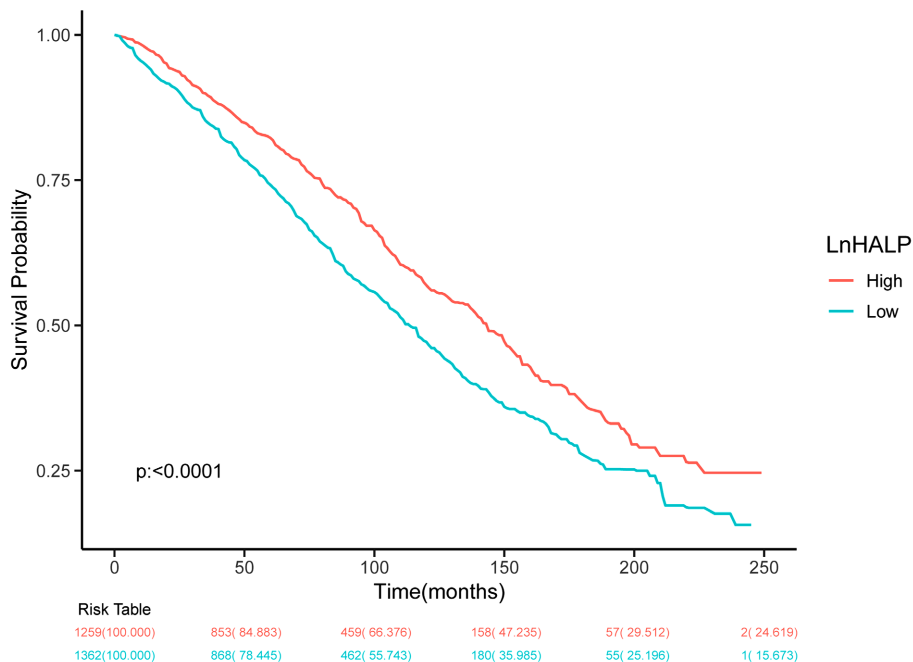


Figure 3. KM curves of the survival probability at different LnHALP score levels

图 3. 不同 LnHALP 评分水平下生存概率的 KM 曲线

3.3. 亚组分析

为了进一步评估糖尿病心血管疾病人群 HALP 评分与全因以及心因死亡率之间关系的稳健性，我们根据性别，年龄，种族，BMI，吸烟、饮酒、高血压状况、高脂血症以及慢性肾脏病状况进行了亚组分析，结果表明 LnHALP 评分在 ≥ 60 岁、男性、肥胖、非西班牙裔白人、既往吸烟、有高血压、高脂血症和慢性肾脏病病史的人群中与全因死亡率呈负相关，交互作用提示 LnHALP 评分与全因与心因死亡率的关系在不同人群中是稳健的(P for interaction > 0.05) (图 4)。

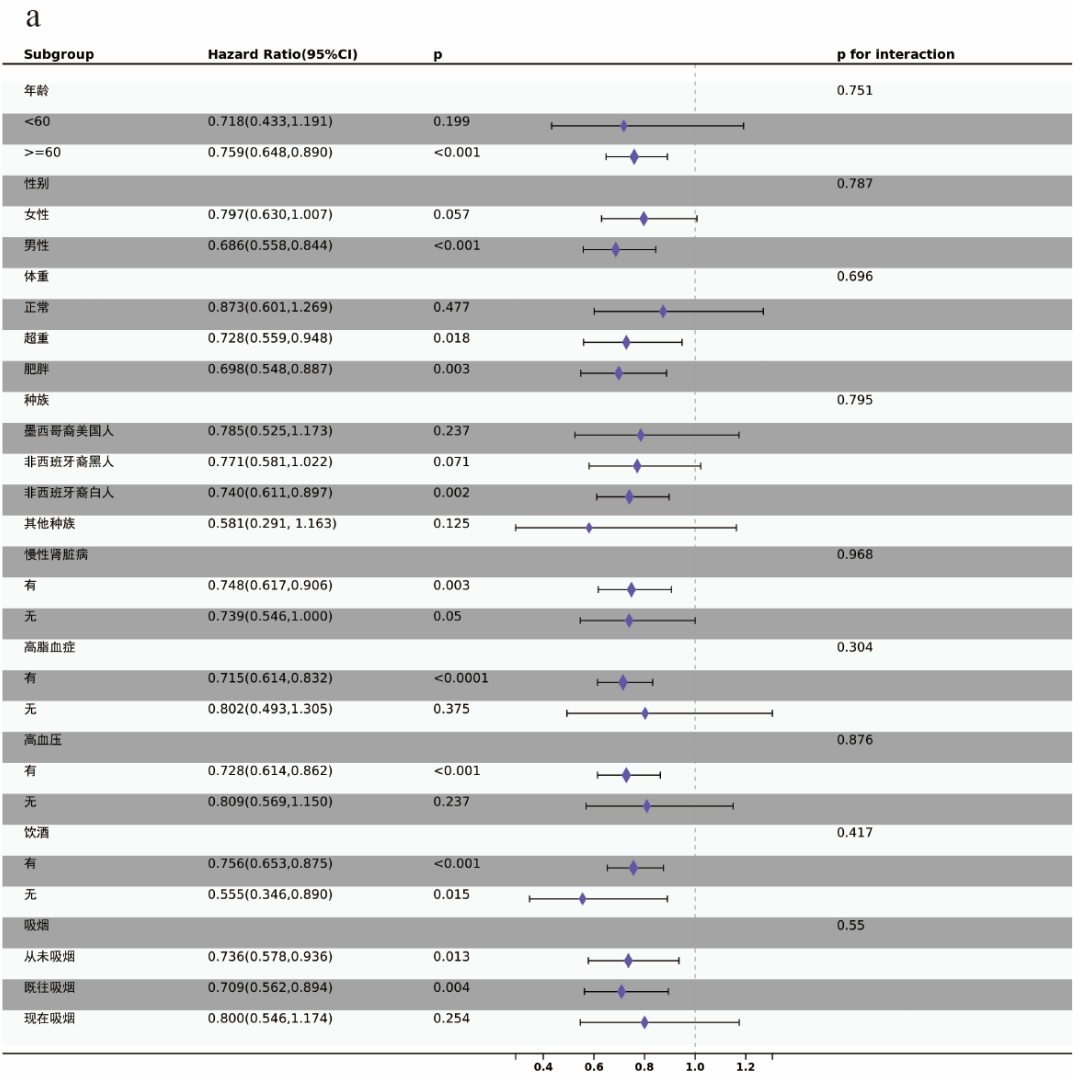
3.4. LnHALP 评分对死亡风险的预测价值分析

为评估 LnHALP 评分对合并糖尿病的心血管病患者死亡风险的预测价值，我们进行了时间依赖性

ROC 分析。结果显示,对于全因死亡率的预测,LnHALP 评分在 1 年、2 年、3 年、5 年和 10 年的 AUC 值分别为 0.68、0.65、0.64、0.64 和 0.64 (图 5(a))。时间依赖性 AUC 曲线显示,LnHALP 评分的预测能力在随访早期相对较高,随后趋于稳定(图 5(b))。特别是在随访 12 个月时,预测效能达到最优,此时灵敏度为 0.69,特异度为 0.65。对于心血管死亡率的预测,LnHALP 评分显示出更好的预测效能,1 年、2 年、3 年、5 年和 10 年的 AUC 值分别为 0.77、0.75、0.71、0.70 和 0.65(图 5(c))。同样,时间依赖性 AUC 曲线表明预测能力随时间呈现缓慢下降趋势(图 5(d))。在随访 12 个月时达到最佳预测效能,灵敏度和特异度分别为 0.79 和 0.67。这些结果表明,LnHALP 评分对合并糖尿病的心血管疾病患者的死亡风险,尤其是心血管死亡风险具有良好的预测价值,且在早期(12 个月内)预测方面表现更为突出。

3.5. 敏感性分析

为了验证研究结果的稳健性,我们进行了倾向性评分匹配分析。匹配后的基线特征显示,各组间人口统计学特征和临床指标均达到良好平衡(表 4)。在匹配后的队列中,Cox 回归分析结果显示,LnHALP 评分与全因死亡率[HR = 0.75, 95%CI = 0.62~0.92, P < 0.01]和心血管死亡率[HR = 0.68, 95%CI = 0.46~1.00, P = 0.05]的关联仍然存在(表 5)。这些结果进一步支持了 LnHALP 评分与死亡风险之间关联的可靠性。



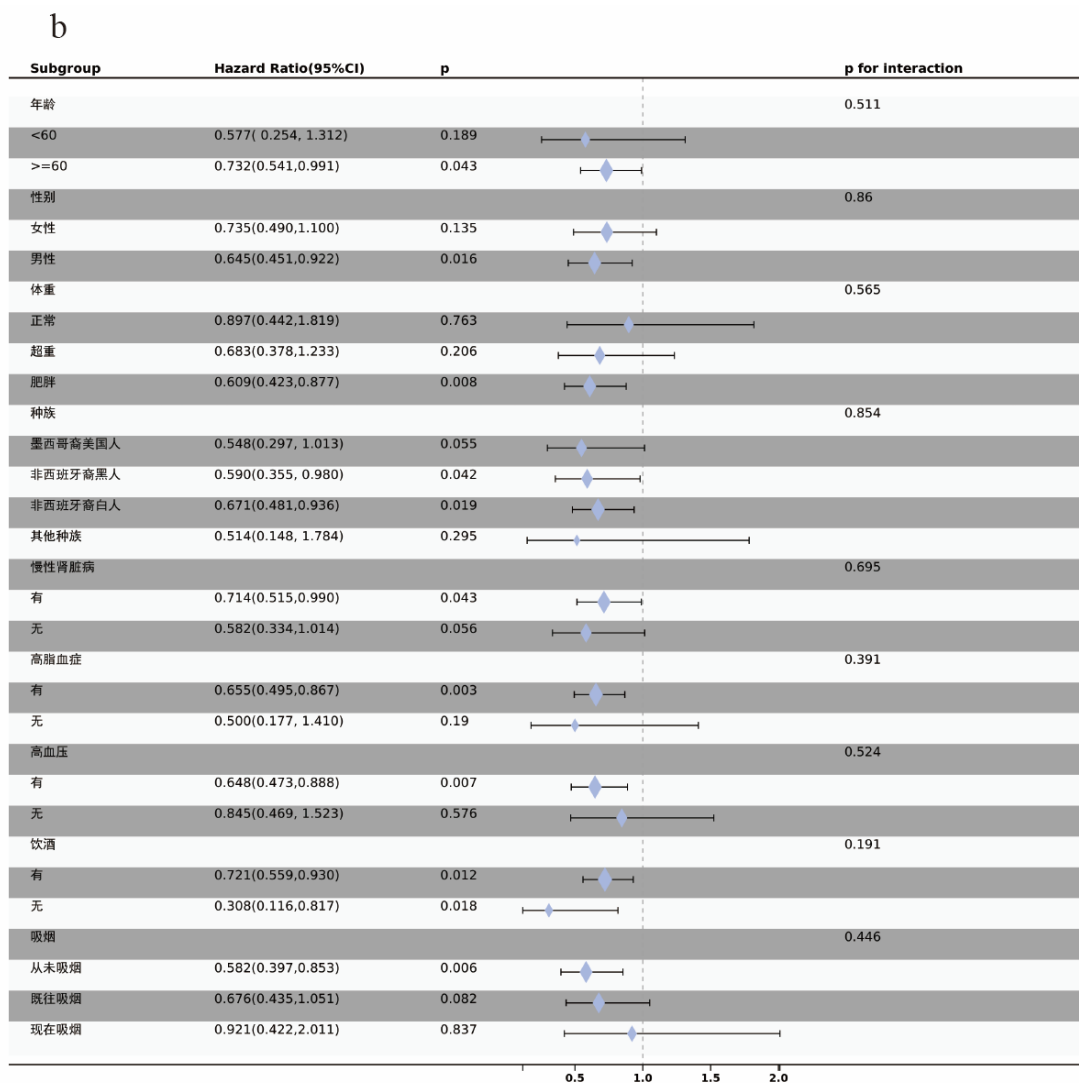
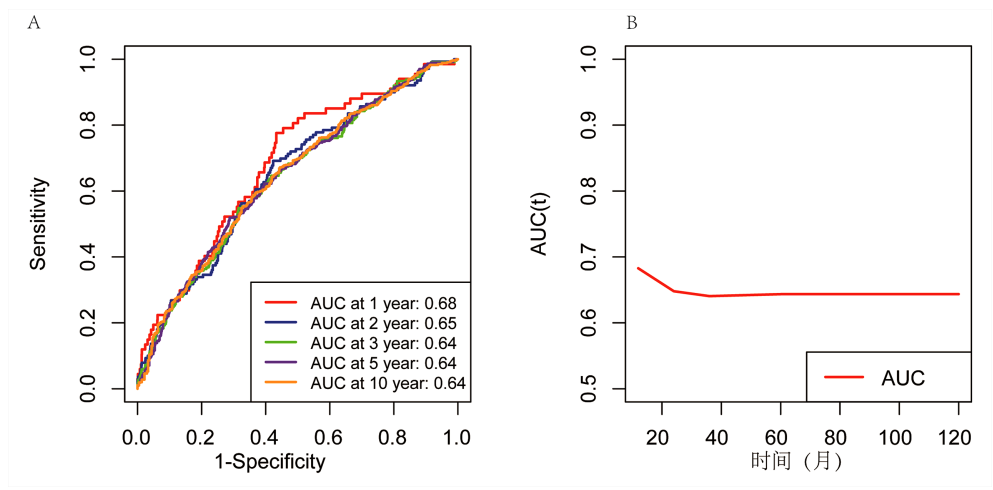


Figure 4. Subgroup analysis of LnHALP score and cardiovascular mortality. (a) All-cause mortality; (b) Cardiovascular mortality

图 4. LnHALP 评分和死亡率的亚组分析。(a) 全因死亡率；(b) 心因死亡率



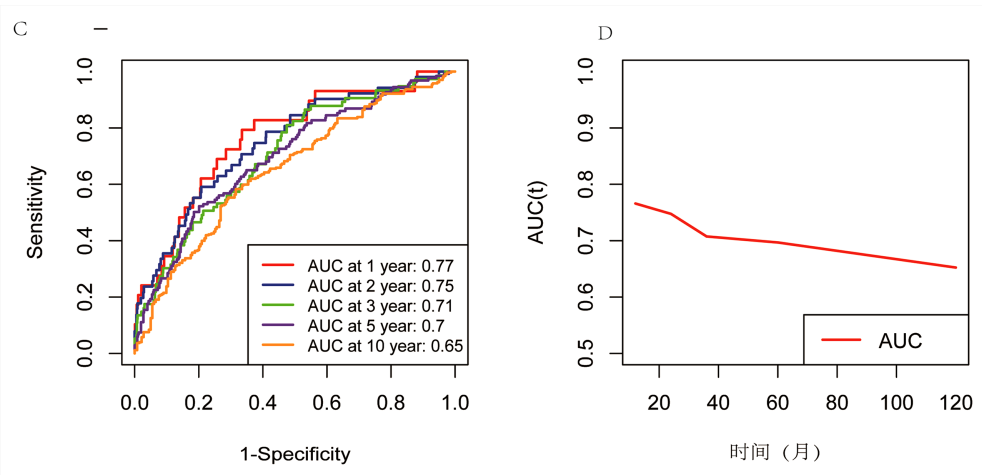


Figure 5. Time-dependent ROC curves and time-dependent AUC values of the LnHALP score for predicting all-cause mortality (A, B) and cardiovascular mortality (C, D)
图 5. LnHALP 评分用于预测全因死亡率(A、B)和心血管死亡率(C、D)的时间依赖性 ROC 曲线和时间依赖性 AUC 值

Table 4. Baseline characteristics of the study population after propensity score matching
表 4. 倾向性评分匹配后研究人群的基线特征

变量	总人群(n = 1702)	存活组(n = 851)	死亡组(n = 851)	P-value
年龄(岁)	69.00 (63.00, 76.00)	69.00 (63.00, 76.00)	69.00 (62.00, 76.00)	0.76
eGFR (mL/min/1.73m ²)	68.55 (0.67)	68.79 (1.03)	68.28 (0.86)	0.71
血红蛋白(g/L)	13.95 (0.05)	14.07 (0.07)	13.82 (0.07)	0.01
白蛋白(g/L)	40.84 (0.10)	41.06 (0.14)	40.59 (0.15)	0.02
LnHALP	3.85 (0.02)	3.89 (0.02)	3.79 (0.02)	<0.001
淋巴细胞(10 ⁹ /L)	1.90 (1.40, 2.40)	1.90 (1.50, 2.40)	1.90 (1.40, 2.40)	0.63
血小板(10 ⁹ /L)	219.00 (184.00, 264.00)	210.00 (179.00, 256.00)	227.00 (191.00, 277.00)	<0.001
性别(%)				0.92
女性	685 (41.97)	344 (39.43)	341 (44.78)	
男性	507 (58.03)	507 (60.57)	510 (55.22)	
种族(%)				0.70
墨西哥裔美国人	176 (7.25)	92 (5.61)	84 (9.07)	
非西班牙裔黑人	386 (11.83)	192 (11.53)	194 (12.16)	
非西班牙裔白人	903 (76.19)	442 (77.61)	461 (74.63)	
其他种族	237 (4.72)	125 (5.25)	112 (4.14)	
教育水平(%)				0.99
高中以下	342 (12.13)	172 (11.00)	170 (13.39)	
高中	743 (45.30)	372 (46.26)	371 (44.24)	
高中以上	617 (42.57)	307 (42.75)	310 (42.37)	
体重(%)				0.67
正常	221 (12.02)	118 (12.97)	103 (10.97)	
超重	531 (28.44)	259 (29.03)	272 (27.79)	
肥胖	950 (59.54)	474 (58.00)	476 (61.24)	

续表

慢性肾脏病(%)				0.39
有	983 (53.11)	480 (51.52)	503 (54.86)	
无	719 (46.89)	371 (48.48)	348 (45.14)	
高血压(%)				0.92
有	1442 (82.63)	720 (82.64)	722 (84.16)	
无	260 (17.37)	131 (17.36)	129 (15.84)	
高脂血症(%)				0.94
有	1541 (92.74)	770 (93.53)	771 (91.88)	
无	161 (7.26)	81 (6.47)	80 (8.12)	
吸烟				0.84
从不吸烟	652 (37.00)	329 (38.01)	323 (35.89)	
从前吸烟	765 (45.87)	375 (45.79)	390 (45.96)	
现在吸烟	285 (17.13)	147 (16.19)	138 (18.16)	
饮酒				0.82
有	1415 (85.54)	710 (86.60)	705 (84.36)	
无	287 (14.46)	141 (13.40)	146 (15.64)	
贫困收入比(%)				0.93
低收入	614 (27.26)	311 (24.94)	303 (29.81)	
中等收入	793 (48.55)	396 (48.20)	397 (48.94)	
高收入	295 (24.19)	144 (26.86)	151 (21.25)	

Table 5. Association between LnHALP score and mortality risk after propensity score matching

表 5. 倾向性评分匹配后 LnHALP 评分与死亡风险的相关性分析

Variables	Crude model		Model 1			
	95%CI	P	95%CI	P	95%CI	P
All-cause mortality						
LnHALP continuous	0.72 (0.61, 0.86)	<0.01	0.75 (0.62, 0.90)	<0.01	0.75 (0.62, 0.92)	<0.01
LnHALP Levels						
Tertiles 1	ref		ref		ref	
Tertiles 2	0.69 (0.56, 0.85)	<0.01	0.74 (0.61, 0.91)	<0.01	0.77 (0.62, 0.96)	0.02
Tertiles 3	0.74 (0.60, 0.91)	<0.01	0.78 (0.63, 0.97)	0.03	0.79 (0.63, 0.98)	0.04
P for trend		<0.01		0.02		0.03
Cardiovascular mortality						
LnHALP continuous	0.66 (0.46, 0.93)	0.02	0.66 (0.45, 0.96)	0.03	0.68 (0.46, 1.00)	0.05
LnHALP Levels						
Tertiles 1	ref		ref		ref	
Tertiles 2	0.64 (0.44, 0.94)	0.02	0.66 (0.46, 0.95)	0.03	0.68 (0.46, 1.00)	0.05
Tertiles 3	0.68 (0.49, 0.95)	0.02	0.70 (0.49, 1.00)	0.05	0.71 (0.49, 1.01)	0.05
P for trend		0.02		0.04		0.06

4. 讨论

本研究基于 NHANES 数据库探讨了 HALP 评分与合并糖尿病的心血管疾病患者死亡风险的关系。研究结果表明,在调整潜在混杂因素后,较高的 LnHALP 评分与全因死亡风险和心因死亡风险显著负相关。这一发现与既往研究结果相一致。Pan 等人分析 NHANES 数据发现,在普通人群中 HALP 评分与心血管死亡风险呈负相关[17]。Liu 等人在心力衰竭患者中也观察到类似结果[21]。

此外,通过限制性立方样条分析,我们发现 LnHALP 评分与死亡风险之间存在非线性关系,在一项关于癌症幸存者的研究中[22],也发现了类似的关系,HALP 评分与癌症幸存者心脑血管疾病死亡率之间的非线性关联。为减少潜在混杂因素的影响,我们采用了倾向性评分匹配方法来平衡生存和死亡患者的基线特征,通过匹配年龄、性别、种族等重要协变量,最大程度地控制了潜在混杂因素的影响。匹配后的分析结果仍然支持了 HALP 评分与死亡风险之间的关联,进一步增强了研究结论的可靠性。

LnHALP 评分与死亡风险之间存在呈现 J 形曲线特征,这种 J 形曲线特征不仅具有统计学意义,更反映了复杂的病理生理机制。在 HALP 评分较低状态下,各个组分的异常相互作用形成恶性循环:首先,慢性炎症状态通过上调促炎因子(如 IL-6、TNF- α)促进蛋白质分解代谢,抑制白蛋白合成,白蛋白作为重要的营养和抗氧化标志物,其水平降低又会进一步加重炎症反应[23]。其次,HALP 评分降低可能反映了血红蛋白水平的下降,这种状况在炎症环境下会进一步恶化:炎症状态会增加铁调素的产生导致铁利用障碍,同时抑制红细胞生成,加重贫血。贫血导致的组织供氧不足会加重心肌缺血损伤,而心肌缺血又会加重炎症反应,形成恶性循环[24][25]。第三,淋巴细胞在免疫调节中发挥关键作用,其计数降低反映了适应性免疫功能受抑[26],这在糖尿病患者中尤为明显,因为慢性高血糖环境会进一步损害 T 细胞功能[27]。这些因素相互影响,形成“炎症-营养不良-免疫功能紊乱”的恶性循环。

当 HALP 评分超过某个阈值后,同样会引发一系列不利变化:血红蛋白过高可能提示血液浓缩,导致血液粘稠度增加,加大心脏负荷并增加血栓风险[28]。糖尿病患者中,血小板功能本就亢进,且更易被激活[29],血小板计数升高可能进一步促进血栓形成和动脉粥样硬化进展[30]。此外,淋巴细胞计数过高可能反映免疫系统过度激活,加剧血管炎症损伤[30]。

这种 J 形曲线特征提示 HALP 评分各组分可能存在一个最佳平衡点,类似于其他心血管危险因素(如血压)的“J 形现象”[31]。在疾病早期,机体可通过调节这些指标来代偿,但持续的代偿状态最终可能导致功能失调。特别是在糖尿病患者中,本就存在的氧化应激进一步增加[32][33],HALP 评分过高或过低都可能进一步打破氧化-抗氧化平衡,加剧血管损伤。这些发现提示在临床实践中,应该将 HALP 评分维持在适当范围内,避免过高或过低。

为评估 HALP 评分在不同人群中的预测价值,我们进行了详细的亚组分析。结果显示,HALP 评分与死亡风险的关联在 60 岁及以上老年人群中表现得更为显著。这一发现与既往研究相符。随着年龄增长,老年人往往存在更多的合并症,更容易出现慢性炎症状态[34],同时营养状况也往往较差[35]。研究表明,老年人群中炎症标志物水平升高与心血管事件和死亡风险显著相关[36]。此外,老年人更易出现贫血和白蛋白降低等情况[37],这可能解释了为什么 HALP 评分在老年人群中具有更强的预测价值。值得注意的是,各亚组间的交互作用检验均未达到统计学显著性,提示 HALP 评分的预测作用具有较好的一致性。

HALP 评分在临床实践中具有重要的应用价值。首先,作为一个综合指标,它能较好地反映患者的整体状况,包括营养状态、炎症水平和免疫功能。其次,该评分使用常规检查指标计算,无需额外检测,具有较高的成本效益。基于本研究结果,我们建议:(1) 将 HALP 评分作为常规评估指标,定期监测其变化趋势;(2) 对于 HALP 评分偏低的患者,应加强营养支持,控制炎症反应;(3) 可将 HALP 评分纳入风

险分层系统,指导个体化治疗方案的制定,具体而言,HALP 评分可用于:(a) 早期识别高危患者,尤其是老年患者;(b) 动态监测疾病进展和治疗效果;(c) 辅助制定个体化营养支持方案;(d) 指导抗炎和免疫调节治疗的强度。此外,考虑到成本效益比,HALP 评分可能是一个具有推广价值的预后评估工具。

本研究的主要优势包括:(1) 来自全国代表性数据库的大样本量;(2) 较长的随访期;(3) 对潜在混杂因素进行了全面调整;(4) 详细的亚组分析证实了结果的稳健性。然而,研究也存在一些局限性:(1) 作为回顾性研究,无法确定因果关系;(2) 缺乏 HALP 评分动态变化的信息;(3) 可能存在未测量的混杂因素;(4) 结果可能不适用于美国以外的人群。

未来研究方向应包括:(1) 开展前瞻性研究,特别是验证本研究发现的 J 形曲线关系及其拐点的普适性,进一步验证 HALP 评分的预测价值;(2) 探索 HALP 评分与其他预后指标的联合应用价值;(3) 通过体内或体外实验,深入研究 HALP 评分反映的生物学机制;(4) 评估干预措施对 HALP 评分的影响及其临床意义;(5) 进行多中心验证研究,扩大结论的适用性;(6) 开展成本效益分析,评估 HALP 评分在临床实践中的应用价值。

总之,本研究首次证实了 HALP 评分与合并糖尿病的心血管疾病患者死亡风险之间的独立相关性,为该人群的风险分层提供了新的工具。这一简单实用的评分系统显示出良好的临床应用前景。

5. 结论

通过对美国患有糖尿病的心血管疾病人群进行全面调查,我们的研究揭示了 LnHALP 评分与该人群全因死亡率和心因死亡率之间的非线性关系。在一定范围内 LnHALP 评分与心血管和全因死亡率风险独立负相关,但仍需进一步探讨 HALP 评分的实用性和可靠性。

参考文献

- [1] Naghavi, M., Abajobir, A.A., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abd-Allah, F., Abera, S.F., *et al.* (2017) Global, Regional, and National Age-Sex Specific Mortality for 264 Causes of Death, 1980-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, **390**, 1151-1210. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32152-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32152-9)
- [2] Kazi, D.S., Elkind, M.S.V., Deutsch, A., Dowd, W.N., Heidenreich, P., Khavjou, O., *et al.* (2024) Forecasting the Economic Burden of Cardiovascular Disease and Stroke in the United States through 2050: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, **150**, e89-e101. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000001258>
- [3] Petrie, J.R., Guzik, T.J. and Touyz, R.M. (2018) Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, **34**, 575-584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- [4] Einarson, T.R., Acs, A., Ludwig, C. and Panton, U.H. (2018) Prevalence of Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review of Scientific Evidence from across the World in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology*, **17**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- [5] Harding, J.L., Pavkov, M.E., Magliano, D.J., Shaw, J.E. and Gregg, E.W. (2018) Global Trends in Diabetes Complications: A Review of Current Evidence. *Diabetologia*, **62**, 3-16. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4711-2>
- [6] Liang, H., Guo, Y.C., Chen, L.M., Li, M., Han, W.Z., Zhang, X., *et al.* (2016) Relationship between Fasting Glucose Levels and In-Hospital Mortality in Chinese Patients with Acute Myocardial Infarction and Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *BMC Cardiovascular Disorders*, **16**, Article No. 156. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0331-2>
- [7] Wang, W., Qiao, J., Zhang, L., Zhang, J., Luo, J., Chen, C., *et al.* (2024) Prevalence of Very High Cardiovascular Disease Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Cross-Sectional Screening Study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **26**, 4251-4260. <https://doi.org/10.1111/dom.15763>
- [8] Chen, X., Xue, L., Wang, W., Chen, H., Zhang, W., Liu, K., *et al.* (2015) Prognostic Significance of the Combination of Preoperative Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte and Platelet in Patients with Gastric Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Oncotarget*, **6**, 41370-41382. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5629>
- [9] Zhao, R., Liang, Z., Chen, K. and Zhu, X. (2023) Nomogram Based on Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte and Platelet Score to Predict Overall Survival in Patients with T3-4N0-1 Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of Inflammation Research*, **16**, 1995-2006. <https://doi.org/10.2147/jir.s411194>

- [10] Güç, Z.G., Alacacıoğlu, A., Kalender, M.E., Oflazoğlu, U., Ünal, S., Yıldız, Y., *et al.* (2022) HALP Score and GNRI: Simple and Easily Accessible Indexes for Predicting Prognosis in Advanced Stage NSCLC Patients. the İzmir Oncology Group (IZOG) Study. *Frontiers in Nutrition*, **9**, Article 905292. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.905292>
- [11] Zhao, Z. and Xu, L. (2023) Prognostic Significance of HALP Score and Combination of Peripheral Blood Multiple Indicators in Patients with Early Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1253895. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1253895>
- [12] Xu, H., Zheng, X., Ai, J. and Yang, L. (2023) Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score and Cancer Prognosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 13,110 Patients. *International Immunopharmacology*, **114**, Article 109496. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109496>
- [13] Tian, M., Li, Y., Wang, X., Tian, X., Pei, L., Wang, X., *et al.* (2021) The Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet (HALP) Score Is Associated with Poor Outcome of Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 610318. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.610318>
- [14] Zheng, Y., Huang, Y. and Li, H. (2023) Hemoglobin Albumin Lymphocyte and Platelet Score and All-Cause Mortality in Coronary Heart Disease: A Retrospective Cohort Study of NHANES Database. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **10**, Article 1241217. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1241217>
- [15] Han, H., Hu, S. and Du, J. (2022) Predictive Value of the Hemoglobin-Albumin-Lymphocyte-Platelet (HALP) Index for ICU Mortality in Patients with Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). *Internal and Emergency Medicine*, **18**, 85-96. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-03132-4>
- [16] Zhu, B., Liu, Y., Liu, W., Cao, C., Chen, Y., Yi, Y., *et al.* (2024) Association of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with All-Cause and Cardiovascular Mortality in CVD Patients with Diabetes or Pre-Diabetes. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 24324. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-74642-8>
- [17] Pan, H. and Lin, S. (2023) Association of Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet Score with Risk of Cerebrovascular, Cardiovascular, and All-Cause Mortality in the General Population: Results from the NHANES 1999-2018. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article 1173399. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1173399>
- [18] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) (2002) 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) Final Report. *Circulation*, **106**, 3143-3421.
- [19] Rovin, B.H., Adler, S.G., Barratt, J., Bridoux, F., Burdige, K.A., Chan, T.M., *et al.* (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- [20] Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., Zhang, Y.L., Castro, A.F., Feldman, H.I., *et al.* (2009) A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Annals of Internal Medicine*, **150**, 604-612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>
- [21] Liu, L., Gong, B., Wang, W., Xu, K., Wang, K. and Song, G. (2024) Association between Haemoglobin, Albumin, Lymphocytes, and Platelets and Mortality in Patients with Heart Failure. *ESC Heart Failure*, **11**, 1051-1060. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14662>
- [22] Fu, J., Yue, X., Zou, Y., Zhang, J., Wang, X. and Zhang, D. (2024) Association of Hemoglobin, Albumin, Lymphocyte, and Platelet Score with Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality among Cancer Survivors: NHANES 1999-2018. *Frontiers in Oncology*, **14**, Article 1402217. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1402217>
- [23] Rattanasompattikul, M., Molnar, M.Z., Zaritsky, J.J., Hatamizadeh, P., Jing, J., Norris, K.C., *et al.* (2012) Association of Malnutrition-Inflammation Complex and Responsiveness to Erythropoiesis-Stimulating Agents in Long-Term Hemodialysis Patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **28**, 1936-1945. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs368>
- [24] Goel, H., Hirsch, J.R., Deswal, A. and Hassan, S.A. (2021) Anemia in Cardiovascular Disease: Marker of Disease Severity or Disease-Modifying Therapeutic Target? *Current Atherosclerosis Reports*, **23**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00960-1>
- [25] Matteucci, E., Malvaldi, G., Fagnani, F., Evangelista, I. and Giampietro, O. (2004) Redox Status and Immune Function in Type I Diabetes Families. *Clinical and Experimental Immunology*, **136**, 549-554. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02470.x>
- [26] Nunez, J., Minana, G., Bodi, V., Nunez, E., Sanchis, J., Husser, O., *et al.* (2011) Low Lymphocyte Count and Cardiovascular Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, **18**, 3226-3233. <https://doi.org/10.2174/092986711796391633>
- [27] Giese, I., Schilloks, M., Degroote, R.L., Weigand, M., Renner, S., Wolf, E., *et al.* (2021) Chronic Hyperglycemia Drives Functional Impairment of Lymphocytes in Diabetic INSC94Y Transgenic Pigs. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 607473. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.607473>
- [28] Pittman, R.N. (2011) Elevated Haematocrit—When Too Much of a Good Thing Wreaks Havoc on the Endothelial

- Surface Layer. *The Journal of Physiology*, **589**, 5339. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.220640>
- [29] Reiningger, A.J., Bernlochner, I., Penz, S.M., Ravanat, C., Smethurst, P., Farndale, R.W., *et al.* (2010) A 2-Step Mechanism of Arterial Thrombus Formation Induced by Human Atherosclerotic Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*, **55**, 1147-1158. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.051>
- [30] Schiffrin, E.L. (2013) Immune Mechanisms in Hypertension and Vascular Injury. *Clinical Science*, **126**, 267-274. <https://doi.org/10.1042/cs20130407>
- [31] Panjraht, G.S., Chaudhari, S. and Messerli, F.H. (2012) The J-Point Phenomenon in Aggressive Therapy of Hypertension: New Insights. *Current Atherosclerosis Reports*, **14**, 124-129. <https://doi.org/10.1007/s11883-012-0233-4>
- [32] Henriksen, E.J., Diamond-Stanic, M.K. and Marchionne, E.M. (2011) Oxidative Stress and the Etiology of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*, **51**, 993-999. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.005>
- [33] Beckman, J.D. and Sparkenbaugh, E.M. (2023) The Invisible String of Coagulation, Complement, Iron, and Inflammation in Sickle Cell Disease. *Current Opinion in Hematology*, **30**, 153-158. <https://doi.org/10.1097/moh.0000000000000773>
- [34] Franceschi, C. and Campisi, J. (2014) Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **69**, S4-S9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu057>
- [35] Cruz-Jentoft, A.J. and Sayer, A.A. (2019) Sarcopenia. *The Lancet*, **393**, 2636-2646. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31138-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31138-9)
- [36] Singh, T. and Newman, A.B. (2011) Inflammatory Markers in Population Studies of Aging. *Ageing Research Reviews*, **10**, 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2010.11.002>
- [37] Moramarco, S., Morciano, L., Morucci, L., Messinese, M., Gualtieri, P., Carestia, M., *et al.* (2020) Epidemiology of Hypoalbuminemia in Hospitalized Patients: A Clinical Matter or an Emerging Public Health Problem? *Nutrients*, **12**, Article 3656. <https://doi.org/10.3390/nu12123656>