

老年人衰弱的研究进展

刘长虎, 胡松, 毛拥军, 邢昂*

【摘要】 衰弱指老年人所处的一种复杂的临床状态, 其核心是老年人生理储备及应激适应能力的下降, 从一定程度上可以更确切、客观地反映老年人慢性健康问题和医疗需求, 还可以解释疾病预后、康复效果和生活质量的差异。但衰弱确切的发病机制目前尚不清楚, 且其诊断和评估并没有一个明确的“金标准”, 本文通过系统整理近年来发表的国内外文献, 主要从高危因素、病理生理过程、评估、预防及治疗方面阐述老年人衰弱的研究进展, 以期助力老年医学的发展, 并进一步推动老年医学在国内更快的普及、老年疾病的规范诊疗。

【关键词】 老年人; 衰弱; 危险因素; 发病机制; 评估工具; 综述

【中图分类号】 R 592 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.16.024

刘长虎, 胡松, 毛拥军, 等. 老年人衰弱的研究进展 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (16): 2025-2033. [www.chinagp.net]

LIU C H, HU S, MAO Y J, et al. Research progress of frailty [J]. Chinese General Practice, 2017, 20 (16): 2025-2033.

Research Progress of Frailty LIU Chang-hu, HU Song, MAO Yong-jun, XING Ang*

Department of Geriatric Medicine, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

*Corresponding author: XING Ang, Professor, Chief physician, Master supervisor; E-mail: xingang2005@sina.com

【Abstract】 Frailty refers to a complex clinical condition of the elderly, and the core of it is the decline of the physiological reserve and stress adaptability of the elderly. To a certain extent, frailty can reflect the chronic health problems and medical needs of the elderly more accurately and objectively, and it also can explain the differences of the disease prognosis, rehabilitation and quality of life before and after frailty. However, the exact pathogenesis of frailty is unclear and there is no definite gold standard of its diagnosis and evaluation. Through the systematic review of domestic and foreign literature published in recent years, this paper described the progress of research on the frailty of the elderly mainly from the aspects of risk factors, pathophysiology, evaluation, prevention and treatment in order to help the development and spread of geriatric medicine in China and further promote the standardized treatment of geriatric diseases.

【Key words】 Aged; Frailty; Risk factors; Pathogenesis; Assessment tool; Review

2010年我国第六次人口普查结果显示, 60岁及以上老年人口约占总人口的13.26%^[1], 根据联合国对老龄化社会的定义(65岁及以上老年人口占总人口的7%以上^[2]), 我国已进入老龄化社会, 未来将会面临庞大的老年人群, 然而对于这一特殊人群, 实际年龄不足以预测疾病预后或死亡, 而衰弱概念的引入, 可以更确切、客观地反映老年人慢性健康问题和医疗需求, 还可以解释疾病预后、康复效果和生活质量的差异^[3]。在国外已有大量关于老年人衰弱的危险因素、发病机制、评估、预防 and 治疗的文献, 而国内对于衰弱的研究还较少, 大多

参考于国外的评估和管理模式, 本文通过系统整理既往发表的国内外文献, 对老年人衰弱的定义、危险因素、病理生理过程、评估及防治管理进行较系统的阐述, 以期助力老年医学的发展, 并进一步推动老年医学在国内更快的普及、老年疾病的规范诊疗。

1 老年人衰弱的定义

2004年, 美国老年学会将衰弱定义为老年人因生理储备的下降而导致的抗应激能力减退的非特异性状态, 涉及神经肌肉、内分泌、代谢及免疫等多系统的病理生理改变, 由此将增加了老年人跌倒、认知功能减退、失能及死亡等负性事件的风险^[4]。而衰弱是一个不断进化发展的概念, 其不是单一的某种疾病的发展过程或者结局, 通常从生物医学和社会心理学方面给予其定义, 当汉斯·薛利提出的一般适应综合征(GAS)耗竭, 从而达到弗里德提出的衰弱诊断标准, 其特征为多系统储备功能的衰减, 也就是意味着机体维持自身平衡功能的缺失, 因此当老年人遭遇急性健康事件时, 将会导致衰弱的发生

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(31571829); 2015山东省医药卫生科技发展计划保健项目(2015WSC02012)

266003 山东省青岛市, 青岛大学附属医院老年医学科

*通信作者: 邢昂, 教授, 主任医师, 硕士生导师;

E-mail: xingang2005@sina.com

发展^[5]。虽然老年医学已成为一个研究热点,然而衰弱至今仍没有一个标准的、完整的定义,但国内外普遍认同的衰弱的一个核心都指向老年人生理储备下降及抗应激能力的减退,外界较小刺激即可引起临床事件的发生。

2 老年人衰弱的危险因素

通过对北京市 683 例社区老年居民的横断面调查表明,衰弱发生率为 11.1%,性别、年龄、自评健康状况、抑郁、认知、尿失禁、睡眠质量是衰弱的主要影响因素^[6]。综合既往研究发现,高龄、女性、慢性病、抑郁、多重用药、独居、低教育水平等均是老年人衰弱的危险因素^[4,6]。

2.1 性别及年龄 老年女性衰弱的发病率高于老年男性,提示女性是衰弱的一个危险因素,原因可能是老年女性绝经以后,体内雌激素水平下降,导致维生素 D 缺失而影响钙离子的代谢,此外雌激素水平下降为导致肌容积减少的一个重要因素,从而进一步导致神经-肌肉平衡系统及肌肉力量下降,最终导致衰弱^[7]。还有一些研究提示可能是由于女性跟男性相比寿命长,即老年人群中女性人口的基数大,而导致的女性患病较高^[8],另外还可能与女性活动量及进食少相关^[9]。

调查研究显示,65~70 岁老年人衰弱的患病率为 13%~24%,而 80 岁以上老年人的患病率达 50% 以上,衰弱的发生随着年龄的增长而增加,原因可能是伴随着年龄的增长,机体各种生理功能逐渐降低,以老年人运动系统进行性退化最为明显,特别是肌肉容积减少及骨质疏松的发生^[9],将导致肌肉力量的降低、骨质疏松所致的骨痛等均将限制老年人的日常躯体活动,并且日常生活活动能力(ADL)的减退是老年人衰弱的一个重要临床表现,而这些势必又会加重肌肉萎缩、失能的速度,由此而形成一个恶性循环,当生理储备功能下降到一定程度,即可表现为衰弱。

2.2 认同危机 对老年衰弱的研究多集中于躯体障碍及功能受损等方面,而常常忽略精神心理因素对于衰弱发生的重要性,因此提出了“衰弱认同危机”的概念,被认为是心理综合征的临床表现或特征,并将伴随着老年人由完全自理向衰弱的过渡,并且还有助于临床医师更好地帮助老年人认识这一过渡阶段,由此达到一种自适应,而不是被动地去适应衰弱,而且研究显示遗憾、悲伤、抑郁、焦躁等心理活动,均可加重或者导致衰弱,积极解决老年人的衰弱认同危机,将有益于衰弱的转归、改善生活质量,甚至逆转衰弱,但这些均有待于进一步的研究证实^[10]。

2.3 多病共存 由于老年人多器官功能的退化及疾病易感性增加,多病共存目前已经是老年人普遍存在的现象,调查显示,74.20% 的老年居民至少患有高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肿瘤 5 种常见慢性病中的一种,≥75 岁老年居民的 5 种常见慢性病患病率已高达 80%^[11],并且多病共存也是导致老年人衰弱的一个至关重要的危险因素。慢性病和某些亚临床问题与衰弱的患病率有强相关性,疾病引发的激素变化及病理生理改变均可能与衰弱有关,而且研究显示,心血管系统疾病和血管异常与衰弱发生独立相关,一项纳入 4 万老年女性(65~79 岁)的前瞻性队列研究发现慢性阻塞性肺疾病、冠心病、脑卒中、糖尿病等均与 3 年后衰弱的患病率相

关^[4]。但是,VETRANO 等^[12]提出不同疾病对衰弱发病风险的影响不尽相同,而且多病共存并不总是与衰弱老年人群数量增加相关联。

2.4 营养不良和营养素摄入不足 由于老年人身体器官组织的老化(味觉、咀嚼力量、胃肠功能减退及酶活性降低等)、勤俭节约的心理状态及慢性病或多病共存所导致的消耗增加等均将导致营养不良,并进一步引起体内免疫系统功能降低、损伤各脏器功能^[13],最终导致衰弱。研究发现,营养评分较差和摄入营养素少于 3 种(包括蛋白质、锌、钙、叶酸和维生素 A、C、E)的老年人,衰弱发生率明显增加^[4]。

2.5 睡眠状况 睡眠障碍是老年人十分常见的健康问题,包括自诉性睡眠质量减低、睡眠延迟、睡眠呼吸障碍(SDB)等,与衰弱的发生存在独立的相关性^[14],而 SDB 与衰弱的相关性更强,影响衰弱的发生发展,ENDESHAW 等^[15]对 1 042 例平均年龄 77 岁的老年人进行横断面研究,第 1 次发现 SDB 与步速减慢、低握力及日常生活能力减退存在独立相关性,并可进一步导致衰弱。但是睡眠障碍与衰弱之间的相互作用机制并不是十分明确,推测睡眠障碍可引发一系列的躯体及精神心理疾病,最终导致衰弱。

2.6 激素水平 在机体逐渐衰老的过程中,生殖内分泌系统功能的减退及性激素水平的降低最为显著^[16]。BAYLIS 等^[17]对 254 例社区老年人随访 10 年的调查发现,白细胞计数增多、硫酸脱氢表雄酮(DHEAS)水平降低、皮质醇/DHEAS 比值增高的社区老年人患有衰弱的可能性大,原因可能是随着年龄增长,体内 DHEAS 与皮质醇两者的不平衡性加重,DHEAS 水平从 30 岁开始逐渐降低,皮质醇却保持相对稳定,皮质醇抑制免疫反应,故导致衰弱的发生。值得注意的是,性别并不会影响 DHEAS 与衰弱的关联强度,但是肥胖或者 BMI>30 kg/m² 将会减弱两者之间的相关程度^[18]。还有许多激素水平变化与衰弱相关,如女性绝经以后雌激素水平下降,导致骨密度减低等改变,并进一步引发衰弱^[9]。

除以上危险因素外,心理状况、社会及家庭生活环境、认知功能、遗传因素、文化程度等均是老年人衰弱的危险因素^[19],本文不再一一列举,对这些危险因素的致病机制的研究,将有利于更好地预防、治疗,甚至逆转衰弱。

3 老年人衰弱的病理生理过程

衰弱是一种全身性、多系统的、多方位的改变,主要表现为多脏器生理储备功能、应激适应能力的衰退,并且衰弱的发展是一个动态的不断演变的过程,主要表现在炎症递质的过度释放所致的长期慢性炎症、免疫系统功能失调及神经内分泌、代谢功能异常等多系统的功能障碍。根据汉斯·薛利提出的 GAS 的概念,将其分为 3 个阶段:应激阶段、抵抗阶段、衰竭阶段,即应激原入侵机体,首先进入应激准备阶段,随之机体进行抵抗应激原带来的衰弱效应,若应激原长期存在或持续强度大,机体将会因资源消耗而进入衰竭期^[5]。截至目前衰弱的发病机制并不十分明确,多数研究认为衰弱是由多因素导致,其中慢性炎症所引起的炎症衰老是衰弱发病的最可能的病理生理过程^[20]。

3.1 慢性炎症与炎症性衰老 炎症性衰老目前仍没有一个标准的、

明确的描述,其是一种慢性的、低度的,以促炎性因子、炎性标志物升高为主要特征的非特异性的炎性状态^[20],在多种因素的作用下,如持续的或低强度的刺激(如巨细胞病毒长期慢性感染)、靶组织处于长期或过度反应,导致炎症无法从抗感染、阻止组织损伤模式下转变为平衡稳定的状态,导致炎症反应的持续存在,并以炎性细胞及细胞因子水平升高为标志^[21]。

白介素是1979年开始命名,由淋巴细胞、单核细胞或其他单个核细胞产生的细胞因子,并在炎症及免疫调节等过程中起重要的调节作用,早在1993年,ERSHLER^[22]就提出白介素6(IL-6)是最主要的调控老化和慢性病发病率的信号通道。并且IL-6在机体病理生理中扮演的角色日益重要,其与老年人躯体功能减退及老年慢性病的病理生理过程有很强的相关性,IL-6调节失调被认为是衰老进展的第一步,并且是增龄型生理储备减退的主要原因,此外IL-6水平升高还与动脉粥样硬化、骨密度减低及肌容积减少等多种疾病改变相关^[23]。

C反应蛋白(CRP)是1930年发现的一种重要的反映全身炎症反应的非特异性分子标志物,与众多疾病具有相关性,尤其是超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平的升高将会增加老年人衰老的风险^[24]。WALSTON等^[25]研究发现,在对人口学基本特征进行了校正并排除了心血管、糖尿病等疾病后发现CRP水平升高与衰老具有相关性。除了IL-6、CRP外,研究发现低血红蛋白及血细胞比容等也与衰老的发病相关,但并没有发现平均红细胞体积、红细胞分布宽度、血小板及白细胞计数与衰老存在有意义的相关性^[26]。

在炎症衰老的病理变化过程中,促炎性因子等作为分子递质通过氧化应激、细胞周期阻滞、细胞凋亡等途径诱导细胞衰老,进而引起慢性的局部组织或多个器官、系统的损伤,如中枢系统的炎症反应可导致认知功能障碍、累及肌肉骨骼可能会引起肌容积减少和骨质疏松,特别是基因多态性与表观遗传学的改变不相协调时,将会使得衰老或者年龄相关性的慢性病的发病风险大大增加^[20]。

同时循环中的促炎性因子除可引起肌少症、骨质疏松、临床或亚临床心血管疾病,还可累及内分泌系统如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)下降、DHEAS减少等。除此之外,衰老老年人循环中IL-6水平与血红蛋白、IGF-1水平呈负相关,并且血红蛋白及IGF-1水平与衰老独立相关;微量元素和维生素(包括锌)的减少与衰老的发生相关,并且这些营养物质的缺乏除了与摄入不足相关外,慢性炎症导致的营养紊乱也是原因之一。因此,慢性炎症可以直接或间接影响器官衰老的进程^[21]。

3.2 免疫系统紊乱与免疫衰老 免疫系统本身是机体执行免疫应答及免疫功能的重要组织(由免疫器官、免疫细胞、免疫物质组成),是保护机体防止病原体入侵的重要武器,其能发现并清除异物、外来病原微生物等引起内环境波动的因素,然而随着年龄的增长,免疫系统逐步改建,且是一个动态的重建过程,并且没有明确的规律可循,以及慢性的、持续的抗原过载,终将导致免疫系统功能紊乱,敌我不分,并对自身器官及组织产生严重伤害,结局可能就是衰老,此即为“免疫衰

老”的基本概念^[20]。

先天性免疫(固有免疫)是生物在长期进化过程中形成的,是机体抵御病原体入侵的第一道防线,也是机体受到损伤和感染时最先做出反应的防御屏障,其可通过一类模式识别受体(PRR)去识别病原生物表达的称为病原体相关模式分子(PAMP)的结构,如许多革兰阴性菌细胞壁成分脂多糖(LPS),可被单核/巨噬细胞和树突状细胞等细胞表面的Toll样受体4(TLR-4)识别,从而产生固有免疫。然而对于衰弱老年人,单核/巨噬细胞系统激活,并以血清中新喋呤的水平为标志,将导致慢性炎症,此外衰弱老年人LPS诱导的外周血单核细胞的增殖水平下降,因为脱敏导致先天性免疫激活通路缺陷所致,故先天性免疫功能紊乱与衰老的发生发展相关^[27]。

适应性免疫是后天逐渐形成的一种抵御病原体入侵的防御屏障,通过T、B淋巴细胞受到“非己”物质刺激后,自身活化、增殖、分化为效应细胞,产生一系列生物学效应,以清除入侵病原体,其具有特异性、耐受性、记忆性3大特点。而增龄相关性的免疫功能衰退对适应性免疫功能的影响包括CD₂₈表达缺失、T细胞克隆扩增、自身免疫抗体生成增加及细胞因子表达的改变等,老年人的炎症衰老、疫苗接种后的抗体反应迟钝及免疫功能低下可用上述的免疫衰退机制进行解释^[28]。有研究提示衰老与T淋巴细胞产生的白介素4受体以及CC趋化因子7、CC趋化因子1存在相关性,表明衰老的病程中存在获得性免疫系统的激活^[29]。

免疫衰老是一个不精确的术语,用以描述哺乳类的年龄相关性免疫指标的不良改变,并有证据证明免疫衰老是导致老年人不良事件、严重传染病增多的首要因素,瑞典的一项针对于老年人群的奥克托/睡眠病研究(OCTO/NONA)研究第1次涵盖了免疫指标的界限,提出了“免疫风险预测(IRP)”的概念,即利用特定的免疫指标来预测老年人2、4、6年死亡率,以适应性免疫指标为基础,发现以高CD₈细胞计数、CD₄:CD₈比值倒置以及低T细胞扩增为特点的人群具有较高的死亡率,其中以CD₄:CD₈比值倒置最具特征性,但仅适用于65岁及以上的老年人^[19,30]。此外免疫衰老的细胞学基础主要表现为免疫活性细胞的功能减退,包括免疫活性细胞数目的减少、敏感性降低及各细胞亚型比例的变化等,并发现胸腺萎缩和慢性抗原负担是导致T淋巴细胞计数下降及终末分化富集、克隆老化的原因,这些改变将持续诱导IL-6及其他细胞因子产生,进一步导致慢性炎症与多器官功能的衰退^[27]。另外一项以免疫球蛋白CDR3区光谱分析法为基础开展的研究提示衰老与B淋巴细胞多态性减少相关,即衰老患者体内B细胞计数下降^[28]。综上可发现,免疫功能失调在衰老发病机制中起着至关重要的作用。

3.3 内分泌系统 性激素与IGF-1是骨骼肌代谢所必需的,特别是闭经后女性雌激素下降及老年男性睾酮水平降低可导致肌容积减少和肌力下降,并且研究发现衰弱人群血中的DHEAS和IGF-1水平明显低于健康老年人,而且夜间皮质醇、24h皮质醇平均值的升高及昼夜节律迟钝与衰老发病风险呈正相关^[21]。总之,生长激素-IGF-1促生长轴异常、下

丘脑-垂体-肾上腺轴及其他激素均可能参与了衰弱发生发展的病理生理过程^[31]。

此外, 血脂代谢异常、高血压及血管内皮功能减退使得老年人动脉粥样硬化的风险大大增加, 并且动脉粥样硬化作为一种持续的慢性炎症, 导致机体长期处于分解状态, 将会引起系统性损伤, 最终造成衰弱^[32]。在衰弱与高龄老年人群中, 血清高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平与全因死亡率呈负相关, 这可能是由于其能促进内皮细胞胆固醇逆向转运、抗凝、抗氧化及抗感染等功能, HDL-C 水平偏低的老年人往往多伴有器官功能损伤或者慢性病^[33]。

4 老年人衰弱的评估

衰弱的发展是一个动态过程, 衰弱早期处于健康和功能的维持与缺损的平衡阶段, 其表现不典型且不易被发觉, 在此阶段提供合适有效的干预, 可以增强老年人机体的储备能力, 减少不良事件, 而衰弱评估正是致力于早期阶段识别可能的衰弱人群, 以尽早采取防治措施, 衰弱的评估工具大致可分为四大类 (见表 1)^[34]。而中医认为衰弱的基本病机为机体阴阳、气血津液、脏腑亏虚, 形体衰弱, 功能失用。故其辨证多为脏腑阴阳亏虚、气血津液亏虚^[35]。衰弱的诊断和评估并没有一个明确的“金标准”, 目前临床评估和科学研究中普遍采用的是美国学者 Fried 的衰弱诊断标准和加拿大学者 Rockwood 的衰弱指数 (FI)。

表 1 衰弱的评估工具分类
Table 1 The assessment tool of frailty

| 分类 | 举例 |
|------------|--|
| 自我报告式的问卷 | Tilburg 衰弱指数 (TFI)、爱特蒙特衰弱量表 (EFS)、格罗宁根衰弱指标 (GFI) |
| 准则定义为基础的测量 | 衰弱身体表型、衰弱 (FRAIL) 量表 |
| 累积指数类评估工具 | 衰弱指数 (FI)、临床衰弱水平量表 (CFS) |
| 生物学标志物评估法 | 白介素 6、C 反应蛋白、胰岛素样生长因子 -1 |

4.1 衰弱评估的对象及意义 衰弱评估的对象是所有 70 岁以上老年人或是最近 1 年内因慢性病导致体质量明显下降 ($\geq 5\%$) 的人群, 但是其受益对象是患有多种慢性病、老年问题和/或老年综合征, 伴有不同程度的功能残障、衰弱的老年患者; 重病或慢性病终末期 (如肿瘤晚期、完全功能丧失) 卧床患者不能从评估中获益; 健康老年人通过评估可以尽早发现潜在的问题, 进行有针对性的疾病筛查^[36]。

衰弱作为老年人临床危险事件的前期状态, 与实际年龄相比, 不仅可以更真实、客观地反映老年人慢性健康问题和医疗需求, 而且还可以预测疾病合并症、跌倒、保健服务的使用、健康状况、心理状况、脑卒中、心血管疾病、日常生活能力受损程度、住院率、急诊就诊率甚至死亡率, 特别是对公共健康相关领域的研究, 以及解释疾病预后、康复效果和生活质量的差异, 衰弱作为一种即将发生失能等临床事件的危险状态, 及时准确地识别并给予适度干预将改善老年人的生活状况, 甚至逆转衰弱^[3,21,37]。因此, 对衰弱的评估具有重要的临床及实用价值。

4.2 Fried 衰弱诊断标准和 Rockwood FI 衰弱是缓慢、逐渐发展的过程, 其早期主要表现为疲劳和步速慢, 一旦发生就意味着有更多的相关表现。FRIED 等^[8]在 2001 年针对衰弱老年人的研究中, 提出了衰弱的 5 项主要临床表现: 不明原因的体质量下降、自诉疲劳感、握力下降、步速减慢、体能下降 (符合 3 项以上, 诊断为衰弱; 1~2 项, 为衰弱前期; 符合 0 项为非衰弱), 其中, 不明原因的体质量下降是指 1 年内无明显诱因的体质量下降 >10 磅 (1 磅 ≈ 0.454 kg) 或 $>5\%$ 体质量; 疲劳感应用流调用抑郁自评量表 (CES-D) 进行评估; 握力测定以正常握力 20% 为基线, 并根据不同性别及 BMI 进行调整; 步速是步行 15 英尺所需时间, 并根据性别及身高进行调整; 体能下降为男性 <383 kcal/周、女性 <270 kcal/周。另外, 疲劳感是失能和死亡强有力的独立预测因子; 步速慢是反映预后不良的最佳预测指标, 步速每提高 0.1 m/s, 衰弱的风险下降、死亡率降低、功能提高; 握力差的老年人发生衰弱的风险比握力正常的老年人高 6 倍。

Fried 衰弱诊断标准主要是从生理层面上对衰弱做出相应的诊断, 以其数据量化可在短时间内即可进行多维度的预测衰弱老年人不良结局, 评估老年人的生理储备^[38], 还可以独立预测 3 年内的跌倒发生率、行走能力下降、日常生活能力受损情况、住院率以及死亡等, 目前已被广泛应用^[3]。

ROCKWOOD 等^[39]将认知状态、情绪、自理能力、营养状况及社交功能等指标作为老年人衰弱综合征评估的内容, 并且强调从老年人的生理、心理、功能状态 3 个层次进行系统评估, 并称之为 FI, 其采取的是累及计算的方法, 通过对躯体及认知功能受损程度、多病共存、心理危险因素以及其他衰弱的高危因素的存在与否综合评价, 并计算异常或衰退的评估项目数占全部评估项目数目的比例, 即 FI 是指个体在某一时刻存在的所有异常测量指标占所有测量指标的比例^[40]。在 MA 等^[37]针对老年人的队列研究中, FI 量表涵盖了 6 个变量的 68 个可能的缺陷指标, 包括人口学特征、体质健康、躯体功能、生活行为、社交功能、心理状况及认知功能, 每个问题可能是二分类或是三分类, 最后将存在健康缺陷的数目除以被视为健康缺陷项目的总数目。通常认为 $FI \geq 0.25$ 提示该老年人衰弱; $0.08 < FI < 0.25$ 为衰弱前期; $FI \leq 0.08$ 为无衰弱老年人^[40]。该指数是一个准确、可靠且敏感的指标, 最初结合该指标将衰弱分为非常舒适、良好、控制良好、易受伤害、轻度衰弱、中度衰弱及重度衰弱 7 级, 并可以反映社会方面的因素。但该衰弱分级侧重于老年人的躯体功能及自理能力的评估, 而忽略了老年人认知功能的减退, 为了进一步评估痴呆老年人的衰弱情况, 重新修订了分级的方法, 将老年人的衰弱情况分为了 9 级: 非常健康、健康、维持健康、易受伤害、轻度衰弱、中度衰弱、严重衰弱、非常严重的衰弱、终末期^[4]。

Rockwood FI 可以对老年人长期的预后进行评估, 但也受性别、年龄及生活环境的影响, 因为其对危险因素进行了分级, 而且涵盖了器官功能缺陷与临床结果之间的关联性, 所以能更敏感地预测患者的预后, 此外该方法不是单单关注某一项健康缺陷, 而是从整体多角度进行衰弱评估, 健康缺陷累积的越多, 则个体越衰弱, 出现健康危险的可能性就越大, 但是

FI并不能用于鉴别衰弱与失能、共病,而且需评估的项目繁琐众多,耗时较长,因此在临床上未能普遍使用^[37,41]。

2013年美国及欧洲老年医学专家达成的老年衰弱共识中提倡对70岁以上或过去1年体重减轻 $\geq 5\%$ 的老年人进行常规衰弱筛查,并指出临床医师应熟练应用简单的衰弱筛查工具及时客观地识别衰弱的老年人,因此发展了一些更为简易的筛查方法,包括FRAIL问卷^[42]、Cardiovascular Health Study Frailty筛查量表^[8]、临床衰弱表型^[43]和Gérontopôle衰弱筛查工具^[44],这些简易、方便的筛查工具将有利于内科医生快速客观地识别衰弱或者衰弱前期患者,并对可疑的衰弱患者做进一步复杂的评估^[45]。

5 老年人衰弱的预防和治疗

研究证实年龄、遗传学、表观遗传学(营养、体能锻炼)及环境在衰弱的发病过程中扮演着至关重要的角色,而通过干预可控因素(如锻炼、营养、环境)或多学科综合治疗可以延迟甚至逆转衰弱与运动系统伤残,其中体能锻炼最为重要,并已有研究显示适度锻炼及补充营养可以改善甚至逆转肌少症,因此衰弱的早期筛查,及时给予有针对性的干预措施,被认为是优化衰弱老年人保健医疗的关键,并推广应用于整个老龄化人口^[46-47]。此外,在衰弱的管理策略上,衰弱的预防和治疗应该区别对待,干预措施针对衰弱潜在的病理生理过程,不同在于老年人个体的支持和指导^[48]。

我国中医认为人的衰老和体质的衰弱是生命发展的必然规律,阴阳亏虚、气血津液亏虚、脏腑虚衰、形体衰弱是老年人衰弱的主要病机。因此,中医认为老年衰弱综合征的治疗,以其病因病机为基础,辨证审因,故其治疗原则应以扶正补虚为主,具体治则当随辨证,以补益肾精、调理脾胃、益气升清、益气温阳、益气养阴、滋阴补血为常用治法^[35]。

5.1 预防

5.1.1 适量、规律的锻炼 至今为止,锻炼被证实是衰弱最有效的干预方式,包括抗阻力训练和有氧运动^[44]。通过对1635例平均年龄为76.8岁的社区老年人进行随机临床试验发现,在适度体能锻炼组的衰弱发病率(10.0%)低于对照组的衰弱发病率(19.1%);而且坚持中度体能锻炼组与健康教育组相比,存在失能风险老年人群发生失能的时间延迟2.6年^[49]。故运动锻炼可以改善机体躯体功能,如步速提高、平衡能力增强、日常生活能力改善、跌倒发生减少等,但没有证据显示不同的锻炼形式会产生不同的效果^[46]。THEOU等^[50]在系统回顾中指出一周3次锻炼,每次45~60 min,有利于老年人衰弱状态的改善,并广泛用于衰弱的管理。

5.1.2 科学的饮食 通过对205例60岁以上农村留守老年人进行现况调查发现,衰弱老年人明显存在营养问题,膳食结构合理性欠佳^[8],营养支持可以有效缓解体重减轻,特别是蛋白补充可以减少并发症、提高握力、增加体质量和肌容积,并且与运动锻炼有协同作用^[51]。临床研究提示老年人体内缺乏25-羟维生素D,并且有证据支持补充维生素D能够减少跌倒、髋部骨折、死亡率及改善肌肉功能,虽然目前缺乏大型的临床试验证实单用维生素D可以干预或者治疗衰弱,但是已有大量试验数据显示,在维生素D缺乏的老年人群中,补

充维生素D可以被利用,并发挥上述功效^[45]。

5.1.3 培养积极良好的心态 通过对683例60岁及以上北京市社区老年人进行横断面调查显示,衰弱状况与抑郁症状呈正相关($P < 0.01$),排除混杂因素后,衰弱前期和衰弱的社区老年人发生抑郁症状的风险高于其他老年人($P < 0.01$)^[52]。因此,老年人要对生活充满信心,积极寻找生活中的乐趣;根据身体条件,培养广泛的兴趣爱好;学会远离烦恼,保持心胸开阔、情绪乐观;同时家人也应给予老年人更多的关心和照顾等。

5.1.4 有效控制慢性病 在衰弱的危险因素中已讲述慢性病和某些亚临床问题与衰弱的患病率有强相关性,而且多病共存是老年人接受家庭健康护理的最常见的危险因素,约占接受家庭健康护理老年人群的75%^[53]。特别是高血压的管理是预防衰弱的重要措施,并可减少心脑血管疾病的发病率,一旦衰弱发生再去过度控制高血压则会导致不良事件^[54]。此外,还有一些慢性病如慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、心血管疾病、恶性肿瘤等,可导致老年人长期处于高炎性或免疫系统功能紊乱状态,最终均可导致老年人衰弱的发生,因此,有效控制老年人自身的慢性病,也是防治衰弱的重要措施。

5.1.5 减少多重用药 在我国老年人群中,慢性病患病率高、多病共存情况较严重^[55],由此带来的是多种药物联合应用,虽然2012年第3次修订的Beers标准再次规范了医务工作者针对老年人的用药原则,以避免不良用药带来的伤害,但是多重用药仍然被认为是衰弱发病的主要危险因素之一,因此减少多重用药不仅可以减少医疗费用,而且可以降低多重用药带来的药物不良反应^[56]。除了Beers标准外,STOPP和START用药审核已在欧洲、北美等多地使用,并可以筛查出大量的潜在的不适当用药处方,这些药物审核工具的引入,可以为规范我国老年人群用药、提高用药的合理性、建立适合我国老年人群的用药标准奠定基础^[57],并进一步减少多重用药带来的多种不良反应以及衰弱的发病风险。

5.1.6 减少医疗伤害 随着医疗技术的进步,各种检查措施越来越多,但对衰弱老年人来说,由于其生理储备的减少、应激能力及机体修复功能的减退,过度或者侵入性的检查和治疗可能会带来更多的并发症,甚至有时会增加患者的负担并损害其生活质量。因此,对中重度衰弱的老年人应该仔细评估患者的情况,避免过度医疗行为^[4]。

5.2 治疗 通过对241例70岁以上社区老年人(平均年龄83.3岁),随机分为2组(衰弱综合治疗组与常规处理组)进行观察,观察期为1年,约90%老年人完成研究,研究结果提示衰弱是可以治疗并可以被逆转的,尤其是处于衰弱前期的老年患者^[58]。当上述预防措施不能阻止衰弱的进展时,就要及时在预防措施的基础上给予适当的治疗,以尽快控制或逆转衰弱。

5.2.1 去除诱因,治疗基础病 衰弱的危险因素众多,对于可控的危险因素,如营养不良、睡眠状况、多重用药、跌倒等,即使无任何临床症状,也要最大限度地纠正或远离可导致衰弱的危险因素;多病共存已成为老年人群的隐形杀手,特别是那些潜在的、未控制或控制不良的、终末期疾病继发的衰

弱,从多种疾病中及时识别主要导致衰弱的疾病,给予积极处理,即针对于老年衰弱人群的多病共存,应该去伪存真、分清主次,最大限度、及时地控制衰弱的进展。

5.2.2 康复治疗 康复医疗已不再是一个新鲜名词,其贯穿于疾病的始终,包括物理治疗、言语治疗和康复工程等,而老年病的医学康复包括视听感知、运动、认知功能及心肺功能等障碍的康复,其目的是使伤病老年人达到“病而不残、伤而不残、残而不废”,因此,制定适合衰弱老年人的专业康复护理计划是改善老年人衰弱状态及预防不良事件显著有效的措施,并且提倡在疾病急性早期就及时开展康复治疗,以最大限度提高患者的生存质量及减少不必要的医疗消费^[59-60]。而且老年人健康综合评估量表的引入,将采取多学科方法对老年人的躯体健康及功能状态、心理健康和社会环境状况进行综合评估,以给予老年人最适宜康复治疗方,从而最大限度地改善衰弱状态、减少失能的发病^[61]。此外,衰弱前期和早期患者是防失能的最大获益人群。

5.2.3 药物治疗 目前,尚无针对性治疗药物,正在研究中的药物有:激素类似物,性激素受体调节剂,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI),中药,抗氧化物,维生素E、D,多不饱和脂肪酸等。在此简单介绍ACEI及激素对衰弱的治疗作用。

ACEI:一项针对于641例女性健康状态和衰老的纵向研究显示,对于无心力衰竭的高血压老年女性患者给予ACEI控制血压,能够阻止躯体活动能力减退及肌肉肌力的下降^[62];另一项针对130例65岁以上存在活动能力受损老年人的临床随机对照试验,将受试者随机分成两组,分别服用培哚普利和安慰剂,测量其服药前及服药20周后6 min步行试验结果的差异,结果显示服用培哚普利的老年人6 min步行距离改善明显优于对照组($P=0.003$)^[63]。并且有研究显示,培哚普利不仅可以增加活动耐量来改善躯体功能,而且还可以阻止有躯体功能损伤的老年人健康相关的生活质量的下降^[64]。虽然,ACEI可能成为治疗衰弱很有前景的药物,但是一项针对于27 000例65~79岁老年女性健康的随访3年的临床试验结果提示服用ACEI与衰弱事件的发生率之间并无相关性^[65],因此,对于ACEI改善老年人衰弱的作用机制及其有效性、安全性需要进一步的研究与评估。

激素治疗:随着年龄的增长,体内激素水平逐渐下降,如睾酮、脱氢表雄酮(DHEA)、生长激素等,故激素替代治疗成为老年衰弱治疗的一大亮点。既往研究发现给予睾酮替代治疗仅仅可改善老年人群肌肉质量、减少身体脂肪含量,而不能改善老年人肌肉力量下降的现状^[66-67];给予DHEA替代治疗存在很大的争议,有研究显示给予DHEA治疗可以减低身体脂肪含量、增加膝关节及腰背部肌肉力量^[68],但是较多的研究提示试验组与对照组之间并没有差异^[69-70];此外生长激素替代治疗可以增加肌容积及增加肌肉力量一直存在争议,而且试验数据显示其不良反应远远大于对照组,如高血糖、男性乳房发育、液体储留、关节痛及腕管综合征等,因此激素替代治疗虽然符合老年人的病理生理变化状况,但是其临床效果及其不良反应的防治有待于进一步研究,以期安全、有效、迅速改善老年人群的衰弱现状^[60]。另外,IGF-1的减少是肌少症的

发病危险因素之一,但是临床研究发现补充IGF-1并没有对改善老年衰弱产生积极、有效、显著的临床效果^[71]。

6 展望

近年来,老年衰弱在国际老年医学领域成为热点,衰弱不仅可以更好地预测高危老年人群的不良结局,而且可以比实际年龄更好地揭示老年人群药物动力学的改变^[72],因此,为了更好地评估及逆转衰弱,需要了解其更多的诱因病因、发病机制及老年人药物动力学的改变,如某些功能及生物学因素可作为衰弱的强预测因素及年龄相关性药物吸收、分布、代谢和排泄的变异,不仅可用于评估分级、及早发现老年人衰弱状态,还可用于制定适合老年人群的用药标准,使医护人员能够及时、更好地开展有效的干预措施,来推迟或阻止衰弱发生发展,降低多脏器衰竭、失能、住院、死亡等不良结局,对于老年人虚弱的预防和治疗方案奠定基础,对探索实现我国健康老龄化具有较大社会意义。

作者贡献:刘长虎进行文章的构思与设计、文献/资料收集与整理、撰写论文;邢昂进行文章的可行性分析,负责文章的质量控制及审校;胡松进行文章的中英文修订;毛拥军对文章整体负责,监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 李硕雅. 从全国第六次人口普查看我国人口问题[J]. 经济论坛, 2012, 26(1): 79-82. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3580.2012.01.025.
- [2] LI S Y. The population problem in China from the sixth population census[J]. Economic Tribune, 2012, 26(1): 79-82. DOI: 10.3969/j.issn.1003-3580.2012.01.025.
- [3] 吴忠观. 人口学(修订本)[M]. 重庆:重庆大学出版社, 2005: 280-285.
- [4] WU Z G. Demography(revised)[M]. Chongqing: Chongqing University Press, 2005: 280-285.
- [5] 刘跃华, 蹇在金. 老年人衰弱评估[J]. 健康管理, 2014, 5(9): 40-43.
- [6] LIU Y H, JIAN Z J. Weak assessment of the elderly[J]. Managed Care, 2014, 5(9): 40-43.
- [7] 董碧蓉. 老年衰弱综合征的研究进展[J]. 中华保健医学杂志, 2014, 16(6): 417-420. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2014.06.002.
- [8] DONG B R. Research Progress of senile senile syndrome[J]. Chinese Journal of Health Care and Medicine, 2014, 16(6): 417-420. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2014.06.002.
- [9] FERRAZZOLI D, SANCESARIO G. Development and significance of the frailty concept in the elderly: a possible modern view[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013, 12(4): 529-531. DOI: 10.2174/1871527311312040014.
- [10] 奚兴, 郭桂芳. 社区老年人衰弱现状及其影响因素研究[J]. 中国护理管理, 2014, 14(12): 1315-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2014.12.024.
- [11] XI X, GUO G F. The current status and influencing factors of frailty among elders in community[J]. Chinese Nursing Management, 2014, 14(12): 1315-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1672

- 1756. 2014. 12. 024.
- [7] XUE Q L. The frailty syndrome: definition and natural history [J]. Clin Geriatr Med, 2011, 27 (1): 1 - 15. DOI: 10.1016/j.cger.2010.08.009.
- [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 - 156.
- [9] PEL - LITTEL R E, SCHUURMANS M J, EMMELOT - VONK M H, et al. Frailty: defining and measuring of a concept [J]. J Nutr Health Aging, 2009, 13 (4): 390 - 394.
- [10] FILLIT H, BUTLER R N. The frailty identity crisis [J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57 (2): 348 - 352. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02104.x.
- [11] 崔娟, 毛凡, 王志会. 中国老年居民多种慢性病共存状况分析 [J]. 中国公共卫生, 2016, 32 (1): 66 - 69. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-01-20.
- CUI J, MAO F, WANG Z H. Comorbidity of common chronic diseases among the elderly in China [J]. Chinese Journal of Public Health, 2016, 32 (1): 66 - 69. DOI: 10.11847/zgggws2016-32-01-20.
- [12] VETRANO D L, FOEBEL A D, MARENGONI A, et al. Chronic diseases and geriatric syndromes: the different weight of comorbidity [J]. Eur J Intern Med, 2016, 27: 62 - 67. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.025.
- [13] 李振武. 老年人营养不良分析及干预研究 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7 (27): 41 - 42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.27.027.
- LI Z W. Analysis and intervention of elderly patients with malnutrition [J]. China Continuing Medical Education, 2015, 7 (27): 41 - 42. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2015.27.027.
- [14] ENSRUD K E, BLACKWELL T L, REDLINE S, et al. Sleep disturbances and frailty status in older community dwelling men [J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57 (11): 2085 - 2093. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02490.x.
- [15] ENDESHAW Y W, UNRUH M L, KUTNER M, et al. Sleep disordered breathing and frailty in the Cardiovascular Health Study Cohort [J]. Am J Epidemiol, 2009, 170 (2): 193 - 202. DOI: 10.1093/aje/kwp108.
- [16] 蔡奇玲, 李荣亨. 性激素对老年人生理机能影响的研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2008, 28 (17): 1758 - 1761. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2008.17.047.
- CAI Q L, LI R H. Research progress on the effect of sex hormone on the physiological function of the elderly [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2008, 28 (17): 1758 - 1761. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2008.17.047.
- [17] BAYLIS D, BARTLETT D B, SYDDALL H E, et al. Immune - endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10 - year longitudinal study in community - dwelling older people [J]. Age (Dordr), 2013, 35 (3): 963 - 971. DOI: 10.1007/s11357-012-9396-8.
- [18] VOZNESENSKY M, WALSH S, DAUSER D, et al. The association between dehydroepiandrosterone and frailty in older men and women [J]. Age Ageing, 2009, 38 (4): 401 - 406. DOI: 10.1093/ageing/afp015.
- [19] FULOP T, LARBI A, WITKOWSKI J M, et al. Aging, frailty and age - related diseases [J]. Biogerontology, 2010, 11 (5): 547 - 563. DOI: 10.1007/s10522-010-9287-2.
- [20] CEVENINI E, CARUSO C, CANDORE G, et al. Age - related inflammation: the contribution of different organs, tissues and systems. How to face it for therapeutic approaches [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16 (6): 609 - 618. DOI: 10.2174/138161210790883840.
- [21] 宁晓暄, 欧阳敏, LENG S X. 老年人衰弱综合征的发病机制和评估及管理 [J]. 中华老年医学杂志, 2015, 34 (12): 1282 - 1285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.12.002.
- NING X X, OUYANG M, LENG S X. Mechanism, assesment and management of frailty syndrome [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2015, 34 (12): 1282 - 1285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.12.002.
- [22] ERSHLER W B. Interleukin - 6: a cytokine for gerontologists [J]. J Am Geriatr Soc, 1993, 41 (2): 176 - 181. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1993.tb02054.
- [23] MAGGIO M, GURALNIK J M, LONGO D L, et al. Interleukin - 6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2006, 61 (6): 575 - 584. DOI: 10.1093/gerona/61.6.575.
- [24] ZHU Y, LIU Z, WANG Y, et al. C - reactive protein, frailty and overnight hospital admission in elderly individuals: a population - based study [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2016, 64: 1 - 5. DOI: 10.1016/j.archger.2015.08.009.
- [25] WALSTON J, MCBURNIE M A, NEWMAN A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical morbidities: results from the Cardiovascular Health Study [J]. Arch Intern Med, 2002, 162 (20): 2333 - 2341. DOI: 10.1001/archinte.162.20.2333.
- [26] LENG S, CHAVES P, KOENIG K, et al. Serum interleukin - 6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study [J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50 (7): 1268 - 1271. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50315.x.
- [27] WANG G C, CASOLARO V. Immunologic changes in frail older adults [J]. Transl Med UniSa, 2014, 9: 1 - 6.
- [28] 刘蓉. 老年衰弱症的高炎症状态和免疫功能失调 [J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6 (17): 31 - 33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2015.17.022.
- LIU R. Heightened inflammatory state and immunologic dysregulation in frailty [J]. China Health Standard Management, 2015, 6 (17): 31 - 33. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2015.17.022.
- [29] 陈洁, 李婷治. 衰弱症临床诊治研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (17): 5019 - 5022. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.17.152.
- CHEN J, LI T Y. Research progress of diagnosis and treatment of debilitating [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2014, 34 (17): 5019 - 5022. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.17.152.
- [30] PAWELEC G, DERHOVANESSIAN E, LARBI A, et al.

- Cytomegalovirus and human immunosenescence [J]. *Rev Med Virol*, 2009, 19 (1): 47–56. DOI: 10.1002/rmv.598.
- [31] MAGGIO M, CAPPOLA A R, CEDA G P, et al. The hormonal pathway to frailty in older men [J]. *J Endocrinol Invest*, 2005, 28 (11 Suppl Proceedings): 15–19. DOI: 10.1007/s12603-012-0002-7.
- [32] TAVARES D M, COLAMEGO C G, PEGORARI M S, et al. Cardiovascular risk factors associated with frailty syndrome among hospitalized elderly people: a cross-sectional study [J]. *Sao Paulo Med J*, 2016, 134 (5): 393–399. DOI: 10.1590/1516-3180.2016.0028010616.
- [33] LARBI A, FRANCESCHI C, MAZZATTI D, et al. Aging of the immune system as a prognostic factor for human longevity [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2008, 23 (1): 64–74. DOI: 10.1152/physiol.00040.2007.
- [34] 奚兴, 郭桂芳, 孙静. 老年人衰弱评估工具及其应用研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35 (20): 5993–5996. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.20.153.
- XI X, GUO G F, SUN J. Research progress on elderly weakness assessment tool and its application [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35 (20): 5993–5996. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.20.153.
- [35] 李方玲, 李金辉. 老年衰弱综合征中医理论初探 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2015, 13 (24): 1–3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2015.24.001.
- LI F L, LI J H. Research on TCM theory of frailty syndrome among older adult [J]. *Chinese Medicine Modern Distance Education of China*, 2015, 13 (24): 1–3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2779.2015.24.001.
- [36] 余晶波. 老年医学的核心技术——老年综合评估 [J]. *现代实用医学*, 2015, 27 (4): 419–421. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.04.002.
- YU J B. The core technology of geriatrics——comprehensive assessment of elderly [J]. *Modern Practical Medicine*, 2015, 27 (4): 419–421. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0800.2015.04.002.
- [37] MA L, ZHANG L, TANG Z, et al. Use of the frailty index in evaluating the prognosis of older people in Beijing: a cohort study with an 8-year follow-up [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2016, 64: 172–177. DOI: 10.1016/j.archger.2015.11.002.
- [38] 王燕秋, 韩斌如. 衰弱表型定义对老年人不良结局预警的研究进展 [J]. *护理学报*, 2015, 22 (14): 20–23. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2015.14.020.
- WANG Y Q, HAN B R. Research progress on the warning of weak phenotype definitions for elderly adverse outcome [J]. *Journal of Nursing*, 2015, 22 (14): 20–23. DOI: 10.16460/j.issn1008-9969.2015.14.020.
- [39] ROCKWOOD K, MOGILNER A, MITNITSKI A. Changes with age in the distribution of a frailty index [J]. *Mech Ageing Dev*, 2004, 125 (7): 517–519. DOI: 10.1016/j.mad.2004.05.003.
- [40] JONES D M, SONG X, ROCKWOOD K. Operationalizing a frailty index from a standardized comprehensive geriatric assessment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52 (11): 1929–1933. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52521.x.
- [41] 宁晓暄, 欧阳敏, 冷晓. 老年衰弱综合征的评估和管理 [J]. *保健医苑*, 2015, 14 (12): 14–15.
- NING X X, OUYANG M, LENG X. Evaluation and management of senile debilitating syndrome [J]. *Medical Care Court*, 2015, 14 (12): 14–15.
- [42] LOPEZ D, FLICKER L, DOBSON A. Validation of the frail scale in a cohort of older Australian women [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60 (1): 171–173. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03746.x.
- [43] 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. DOI: 10.1503/cmaj.050051.
- [44] SUBRA J, GILLETTE – GUYONNET S, CESARI M, et al. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the GÉrontopôle [J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16 (8): 714–720. DOI: 10.1007/s12603-012-0391-7.
- [45] MORLEY J E, VELLAS B, VAN KAN G A, et al. Frailty consensus: a call to action [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14 (6): 392–397. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
- [46] MICHEL J P, CRUZ – JENTOFT A J, CEDERHOLM T. Frailty, exercise and nutrition [J]. *Clin Geriatr Med*, 2015, 31 (3): 375–387. DOI: 10.1016/j.cger.2015.04.006.
- [47] CAMERON I D, FAIRHALL N, LANGRON C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial [J]. *BMC Med*, 2013, 11: 65. DOI: 10.1186/1741-7015-11-65.
- [48] VANDEWOUDE M. Response to the letter to the editor: " frailty consensus: a call to action" [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2014, 15 (2): 145–147. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.11.015.
- [49] PAHOR M, GURALNIK J M, AMBROSIOUS W T, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311 (23): 2387–2396. DOI: 10.1001/jama.2014.5616.
- [50] THEOU O, STATHOKOSTAS L, ROLAND K P, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review [J]. *J Aging Res*, 2011, 2011: 569194. DOI: 10.4061/2011/569194.
- [51] CAWOOD A L, ELIA M, STRATTON R J. Systematic review and meta-analysis of the effects of high protein oral nutritional supplements [J]. *Ageing Res Rev*, 2012, 11 (2): 278–296. DOI: 10.1016/j.arr.2011.12.008.
- [52] 奚兴, 郭桂芳, 孙静. 社区老年人衰弱状况与抑郁症状关系的研究 [J]. *护理学杂志*, 2014, 29 (15): 87–89. DOI: 10.3870/hlzz.2014.15.087.
- XI X, GUO G F, SUN J. Relationship between frailty and depressive symptoms among community-dwelling elders [J]. *Journal of Nursing Science*, 2014, 29 (15): 87–89. DOI: 10.3870/hlzz.2014.15.087.
- [53] 靳修, 芦鸿雁, 禹晓琴. 中文版老年患者家庭照护能力量表的信效度研究 [J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (1): 84–87. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.01.017.

- JIN X, LU H Y, YU X Q. Reliability and validity of the Chinese Version Family Care – giving Competence Scale for the Elderly [J]. Chinese General Practice, 2016, 19 (1): 84 – 87. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.01.017.
- [54] JEFFERY C A, SHUM D W, HUBBARD R E. Emerging drug therapies for frailty [J]. Maturitas, 2013, 74 (1): 21 – 25. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.10.010.
- [55] 张兴文, 祝益民, 刘智玲, 等. 老年慢性病人健康服务的困境与应对 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (36): 4434 – 4437. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.36.006.
- ZHANG X W, ZHU Y M, LIU Z L, et al. Predicament and counter – measures of health service in senile patients with chronic disease [J]. Chinese General Practice, 2016, 19 (36): 4434 – 4437. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.36.006.
- [56] 闫雪莲, 刘晓红. 解读评价老年人不适当用药的标准: 2012 修订版 Beers 标准 [J]. 临床药物治疗杂志, 2013, 11 (2): 44 – 47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.008.
- YAN X L, LIU X H. Interpreting the criteria of potentially inappropriate medication in the elderly: 2012 beers criteria [J]. Clinical Medication Journal, 2013, 11 (2): 44 – 47. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.008.
- [57] 李影影, 严明, 王烨. 老年人合理用药指导工具 STOPP 和 START 用药审核提示表简介 [J]. 中国药师, 2015, 18 (1): 145 – 148. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2015.01.051.
- LI Y Y, YAN M, WANG Y. Introduction of STOPP & START criteria—a tool for guiding rational drug use in old people [J]. China Pharmacist, 2015, 18 (1): 145 – 148. DOI: 10.3969/j.issn.1008-049X.2015.01.051.
- [58] 奚兴, 郭桂芳. 非药物干预改善社区老年人衰弱状况的研究进展 [J]. 中国护理管理, 2016, 16 (11): 1461 – 1465. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2016.11.006.
- XI X, GUO G F. Development of non – pharmacological interventions for community – dwelling frail elders [J]. Chinese Nursing Management, 2016, 16 (11): 1461 – 1465. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1756.2016.11.006.
- [59] 曲镭. 老年病的康复 [J]. 中国全科医学, 2000, 3 (1): 4 – 6. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2000.01.002.
- QU L. Rehabilitation of geriatric disease [J]. Chinese General Practice, 2000, 3 (1): 4 – 6. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2000.01.002.
- [60] 陈峥. 老年病的管理 [J]. 首都医科大学学报, 2008, 29 (3): 257 – 261. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2008.03.002.
- CHEN Z. Management of geriatric diseases [J]. Journal of Capital Medical University, 2008, 29 (3): 257 – 261. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2008.03.002.
- [61] 杨琛, 王秀华, 谷灿, 等. 老年人健康综合评估量表研究现状及进展 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (9): 991 – 996. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.09.001.
- YANG C, WANG X H, GU C, et al. Research status and progress of comprehensive geriatric assessment scale [J]. Chinese General Practice, 2016, 19 (9): 991 – 996. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.09.001.
- [62] ONDER G, PENNINX B W, BALKRISHNAN R, et al. Relation between use of angiotensin – converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study [J]. Lancet, 2002, 359 (9310): 926 – 930. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08024-8.
- [63] LAOSA O, ALONSO C, CASTRO M, et al. Pharmaceutical interventions for frailty and sarcopenia [J]. Curr Pharm Des, 2014, 20 (18): 3068 – 3082. DOI: 10.2174/13816128113196660705.
- [64] SUMUKADAS D, WITHAM M D, STRUTHERS A D, et al. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial [J]. CMAJ, 2007, 177 (8): 867 – 874. DOI: 10.1503/cmaj.061339.
- [65] GRAY S L, LACROIX A Z, ARAGAKI A K, et al. Angiotensin – converting enzyme inhibitor use and incident frailty in women aged 65 and older: prospective findings from the Women’s Health Initiative Observational Study [J]. J Am Geriatr Soc, 2009, 57 (2): 297 – 303. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.02121.x.
- [66] SNYDER P J, PEACHEY H, HANNOUSH P, et al. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84 (6): 1966 – 1972. DOI: 10.1210/jcem.84.6.5741.
- [67] WITERT G A, CHAPMAN I M, HAREN M T, et al. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low – normal gonadal status [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003, 58 (7): 618 – 625.
- [68] MORALES A J, HAUBRICH R H, HWANG J Y, et al. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age – advanced men and women [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 1998, 49 (4): 421 – 432. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00507.x.
- [69] NAIR K S, RIZZA R A, O’ BRIEN P, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men [J]. N Engl J Med, 2006, 355 (16): 1647 – 1659. DOI: 10.1056/NEJMoa054629.
- [70] VILLAREAL D T, HOLLOSZY J O. DHEA enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006, 291 (5): E1003 – 1008. DOI: 10.1152/ajpendo.00100.2006.
- [71] SATHIAVAGEESWARAN M, BURMAN P, LAWRENCE D, et al. Effects of GH on cognitive function in elderly patients with adult – onset GH deficiency: a placebo – controlled 12 – month study [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156 (4): 439 – 447. DOI: 10.1530/eje.1.02346.
- [72] HUBBARD R E, O’ MAHONY M S, WOODHOUSE K W. Medication prescribing in frail older people [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69 (3): 319 – 326. DOI: 10.1007/s00228-012-1387-2.

(收稿日期: 2017-01-15; 修回日期: 2017-04-23)

(本文编辑: 崔沙沙)