

· 述 评 ·

## 老年共病——老年医学的机遇和挑战

白小涓

(中国医科大学附属盛京医院老年病干诊科, 沈阳 110004)

**【摘要】**《2010年第六次全国人口普查主要数据公报》显示,我国60岁及以上老年人数接近1.78亿(13%)。衰老是很多慢性疾病的独立危险因素。流行病学研究显示50%以上的老年人患有3种以上的慢性疾病且存在鲜明的个体特征。老年共病概念的提出,意味着老年医学的临床工作重点已经由针对疾病的传统亚专科诊疗模式转向整合医学的综合评价及综合治疗。2012年美国老年医学会(American Geriatrics Society, ACS)提出了以患者为中心、针对有多种慢性问题的老年共病患者的诊治策略。本述评针对老年共病的基础、进展、综合评估和管理进行了系统阐述。

**【关键词】**衰老;老年共病;老年多器官功能障碍综合征;综合评估

**【中图分类号】** R592

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2013.00081

## Geriatric multimorbidity——chance and challenge for geriatrics

BAI Xiao-Juan

(Department of Gerontology and Geriatrics, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China)

**【Abstract】** According to the data from the sixth nationwide population census, 178 million people in China (13%) were over 60 years old in 2010. Aging is an independent risk factor for many chronic diseases. Epidemiological studies show that more than 50% of the elderly have 3 or more chronic diseases with distinct characteristics. The concept of geriatric multimorbidity indicates that the clinical focus of geriatrics has shifted from the traditional model of subspecialties to the integrative medicine which include comprehensive evaluation and treatment. In 2012, the American Geriatrics Society (ACS) provided the stepwise patient-centered care approach for diagnosis and treatment of older adults with multiple chronic conditions. This review aimed to describe the basement, development, comprehensive evaluation, and management system of geriatric multimorbidity.

**【Key words】** aging; geriatric multimorbidity; multiple organ dysfunction syndrome in the elderly; systemic evaluation

*This work was supported by the National Major Basic Research Development Program of China (2007CB507405, 2013CB530804), and the Liaoning Province Science and Technology Department Research Program (No.2007225004).*

21世纪全球进入不可逆转的老龄化社会。《2010年第六次全国人口普查主要数据公报》显示,我国60岁及以上老年人数接近1.78亿(13%)。人口老龄化已经成为影响我国社会、经济长远发展的战略性问题。

衰老是增龄导致机体各器官功能减退的综合表现。衰老降低了相关疾病的阈值,是很多慢性疾病的独立危险因素。世界银行2011年《遏制中国慢病流行》报告显示,老年人群是慢性非传染性疾病的主要群体。流行病学研究显示,50%以上的老年人患有3种及以上的慢性疾病,且不同疾病的累积效应存在鲜明的个体特征<sup>[1]</sup>。针对老年人多种疾病共存

现象,2002年Batstra等人提出“老年共病(geriatric multimorbidity 或 geriatric comorbidity)”的概念,即指2种或2种以上慢性医疗状况(包括躯体疾病、老年综合征,或精神方面问题)共存于同一老年个体,彼此之间可互不关联,也可相互影响<sup>[2]</sup>。老年共病应与衰弱(Frailty)相区别,后者是由于老年人多重生理功能衰退累积造成身体恢复和储备能力降低,抵抗应激能力以及维持内环境稳定能力的下降,进而导致多种健康问题。衰弱除了是老年共病的综合表现之外,也可能是因为活动量不足、营养摄入差、压力、应激等因素引起<sup>[3]</sup>。老年共病概念的提出,意味着老年医学的临床工作重点已经由针

收稿日期: 2013-04-03; 修回日期: 2013-04-22

基金项目: 国家重点基础研究发展计划基金(2007CB507405; 2013CB530804); 辽宁省科学技术厅课题基金(No.2007225004)

通信作者: 白小涓, Tel: 024-83282770, E-mail: xjuanbai@hotmail.com

对疾病的传统亚专科诊疗模式转向整合医学的综合评价及综合治疗。因此,如何为老年共病人群提供最优化管理,已成为老年医学最大的挑战之一。

## 1 老年共病的基础——衰老器官交互作用

人体器官的衰老在内外环境因素的作用下,可通过介导疾病的病理生理过程,从而改变疾病发生的阈值、严重程度和预后<sup>[4]</sup>。老年人各器官储备功能和代偿能力均随增龄明显减低。各器官通过不同层次、器官、系统之间的联系和整合而表现出的复杂网络状关系,在此基础上多器官慢性疾患使器官功能进一步减退,心脏、血管、肾脏、脑等重要器官功能之间的交叉对话直接影响患者预后。探索衰老过程中器官交互作用规律成为衰老研究的重点。

国家自2000年起设立重大衰老攻关项目(973项目),并在2007年度加大了衰老项目的支持力度,以满足我国社会经济实现长期可持续发展的重大需求。在首席专家陈香美院士的带领下,我们课题组对“如何评价衰老”及“衰老器官交互作用”这两个科学问题展开研究:

首先,在衰老的个体化评价及生物学标志物研究中<sup>[5-7]</sup>,针对“如何评价衰老”的问题,构建了健康人生物学年龄积分(Biological Aging Score, BAS)公式<sup>[5]</sup>,提出血管衰老理论<sup>[6]</sup>。发现衰老速度在年龄<45岁时最慢,45~59岁时迅速加快,至60~74岁达到峰值,之后进入稳定的平台期<sup>[5]</sup>。通过对心血管衰老相关指标分析,发现反映血管衰老方面(脉压、颈动脉内中膜厚度、颈动脉舒张期血流速度);和反映心脏衰老方面(二尖瓣环A峰前壁血流速度、二尖瓣环E峰侧壁血流速度);以及反映血脂和炎症方面(总胆固醇、纤维蛋白原)的指标均是重要的心血管衰老标志物,也是心血管疾病的早期预警指标,并创建了心血管衰老生物学积分公式<sup>[6]</sup>。此外采用Snapshot方法发现了沈阳汉族健康人群中Klotho基因的rs571118和rs1207568位点以及SIRT1的rs4746720位点与衰老有关,可作为健康人群衰老的分子标志物<sup>[7]</sup>。

其次,在血管衰老机制研究中<sup>[8-12]</sup>,发现血管结构、功能与增龄变化密切相关<sup>[8]</sup>。通过Gene Fishing基因差异显示技术发现基质细胞衍生因子1 $\alpha$ 基因可能是启动、加速、维持血管衰老性重塑的关键性基因之一<sup>[8]</sup>。还观察到血管紧张素II(Angiotensin II, Ang II)诱导人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)衰老过程中的凋亡现象,其机制与内源性细胞周期

蛋白酶抑制因子p16及p21的基因表达上调相关<sup>[9,10]</sup>,随增龄凋亡调控基因参与血管衰老,B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、Bax基因的mRNA及蛋白表达失衡和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达增高可能是血管衰老的重要分子机制之一<sup>[10,11]</sup>。随增龄Ang II增高并从mRNA水平上调还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶p22phox表达,活性氧在介导血管及内皮细胞衰老中起重要作用<sup>[12]</sup>。

另外,在“衰老器官交互作用”研究中,本课题组发现在健康人群,衰老与肾功能下降、大动脉僵硬及心脏舒张功能下降密切相关,颈动脉内中膜厚度及二尖瓣E峰和A峰比值(E/A)与肾功能相关性在调整年龄、血压、血脂及炎症因子C反应蛋白、白细胞介素-6和纤维蛋白原后消失,但心血管危险度(Framingham积分)与肾功能相关指标独立相关<sup>[13-15]</sup>。在 $\leq 60$ 岁组,肾小球滤过率与左房容积指数密切相关, $> 60$ 岁组中国改良MDRD公式计算的eGFR与臂踝指数显著正相关。提示健康人群心血管和肾脏存在年龄特异的交互作用,机体内环境是心肾交互作用的重要影响因素。在疾病人群器官交互作用研究中,我们还发现脑白质疏松合并轻度认知功能障碍患者的血浆同型半胱氨酸水平升高,且同型半胱氨酸的水平越高,认知功能评分越低。

## 2 老年共病的进展——老年多器官功能障碍综合征

老年多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, MODSE)是指老年人在器官老化和(或)患有多种慢性疾病基础上,由某种病因激发,短时间内序贯或同时发生2个或2个以上器官或系统障碍与衰竭的临床综合征,是老年共病的主要归宿和老年危重患者死亡的重要原因<sup>[15]</sup>。老年人免疫功能障碍,影响免疫障碍性疾病同时或继发于同一个体;老年人容易发生神经、精神系统并发症(抑郁、痴呆、烦躁不安、谵语、狂躁);老年人易发生水和电解质平衡失调;同时老年人常因卧床而发生坠积性肺部感染、血栓形成、关节痉挛与运动障碍,肌肉废用性萎缩、泵滞留或大小便失禁、褥疮、出血倾向等。由于多种药物的使用可导致医源性疾病。老年人患病后病程进展快、变化快,其病情迅速发展、恶化。老年人肝、肾功能的减退,容易出现药物不良反应。老年人机体反应不敏感,对疾病的感受性差,起病大多隐匿,临

床表现常不典型,易漏诊、误诊,例如老年人发生严重肺炎时常无肺部症状,或表现为突然发生的意识降低;老年人可出现无痛性心肌梗死;老年人发生胆石症、阑尾炎时痛感可很轻。老年人肿瘤随增龄而增多,但原位病灶的症状却极不典型,且无症状的潜伏期较长,或表现出与多数老年疾病类似的非特异肿瘤症状,如浑身无力、全身疼痛等,常被当作老年常见的衰老表现而忽视,容易陷入“对症治疗”的误区,忽视了对原发病的进一步诊断。因此在老年病临床工作中应加强老年疾病诊疗的整体性和系统性评估,关注老年疾患多器官病并存的特点,抓住疾病主要矛盾,重视整体思考,以正确做出临床决策。

### 3 老年共病的评价——老年综合评估

老年综合评估 (comprehensive geriatric assessment, CGA) 是老年医学重要的评估工具之一,1987年由美国国家健康研究院 (National Institute of Health, NIH) 制订,是采用多学科方法来评估老年人的躯体健康、功能状态、心理健康和社会环境状况,并制订和启动以保护老年人健康和功能状态为目的的治疗计划,最大程度地提高老年人的生活质量。CGA不单纯是评估,也包括评估后的处理,实际上是 multidisciplinary 的诊断和处理的整合过程,其目的是提高疾病确诊率,选择适当的处理以恢复或维持健康,建议适当地照护环境,判断预后和随访,最终目标是改善虚弱老年人的躯体、功能、心理和社会等方面的问题。CGA的目标人群是有多种慢性疾病,多种老年问题或老年综合征,伴有不同程度的功能损害,能通过CGA和干预而获益的衰弱老年患者,内容包括全面的医疗评估、躯体功能评估、认知和心理功能评估、以及社会/环境因素评估四个方面<sup>[16]</sup>。

CGA内容复杂,在临床实践中,一般由多学科团队(包括老年科医师、营养师、临床药师、语言治疗师、临床心理师、社会工作者及护士等)完成。老年医学多学科整合团队 (geriatric interdisciplinary team, GIT) 是应对复杂老年患者的重要工作模式,强调对老年共病患者的全人管理。目前老年病科团队工作模式在我国刚刚起步。北京协和医院刘晓红教授对2012年在北京协和医院老年示范病房的住院患者团队查房情况进行统计分析后发现,134例65岁及以上老年患者(67.7%)接受过团队查房;所有患者均有共病,涉及营养问题96例(71.6%),精神心理问题55例(41.0%),康复医疗52例(38.8%),调整用药13例(9.7%)。因

此提出老年住院患者对团队查房有较高需求,多学科整合团队是为共病老年患者提供全方位处理的老年医学重要工作模式。

### 4 老年共病的管理——现状与展望

老年共病与很多不良事件紧密相关,例如死亡、失能、长期住院、占用大量医疗资源、生活质量下降、以及干预治疗的副反应几率增加。考虑到针对老年共病患者,单病诊治指南有局限性。美国老年医学会 (American Geriatrics Society, ACS) 召集了一个跨学科小组,经过全面文献回顾,2012年提出了以患者为中心、针对有多种慢性问题的老年共病患者的诊治策略<sup>[17]</sup>,建议从5个维度来考虑老年共病的处理:(1) 征求老年共病患者意见并将其意愿纳入到医疗决策中;(2) 作为老年科医师,应清楚认识现有临床证据的局限性,充分了解老年疾病以及相应治疗的特殊之处,目前几乎所有的单病指南在应用于老年共病患者时,其作用是不清楚的,应当关注那些涵盖了老年共病患者的研究,对老年共病患者应个体化解释和应用医学文献;(3) 针对老年共病患者制定临床决策应全面考虑危险因素、负担、获益、以及预后(例如剩余的预期寿命、功能状态、生活质量);(4) 临床干预策略制定时应考虑到治疗的复杂性和可行性;(5) 选择能够最大获益、最小损害、并增强生活质量的治疗策略。

综上所述,由于老年共病人群个体差异大,情况复杂,临床证据有限,老年专科医师在诊疗过程中应关注衰老和疾病过程中器官交互作用的特点,加强老年疾病的诊疗整体性和系统性评估,协调各专科和亚专科的综合会诊意见,抓住疾病的主要矛盾,优化治疗,预防老年多器官功能障碍的发生。同时应建立随访制度,保证和提高患者医疗信息和服务的连续性,提高老年人生活质量,构建和谐老龄化社会。

#### 【参考文献】

- [1] Anderson G. Chronic Care: Making the Case for Ongoing Care. Robert Wood Johnson Foundation, 2010[EB/OL] [http://www.rwjf.org/files/research/50968chronic\\_care\\_chartbook.pdf](http://www.rwjf.org/files/research/50968chronic_care_chartbook.pdf). 2012-06-19.
- [2] Batstra L, Bos EH, Neeleman J. Quantifying psychiatric comorbidity—Lessons from chronic disease epidemiology[J]. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2002, 37(3): 105-111.
- [3] Fried LP, Tangen CM, 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.

- [4] 李虹, 白小涓, 陈香美. 血管衰老机理及检测指标的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(3): 212-215.
- [5] Bai X, Han L, Liu Q, *et al.* Evaluation of biological aging process—a population-based study of healthy people in China[J]. *Gerontology*. 2010, 56(2): 129-140.
- [6] 白小涓, 刘强, 韩璐璐, 等. 中国北方健康人群心血管衰老生物学定量评价与规律分析[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(34): 2385-2389.
- [7] Zhang WG, Bai XJ, Chen XM. SIRT1 variants are associated with aging in a healthy Han Chinese population[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(21-22): 1679-1683.
- [8] 刘强, 白小涓, 李虹, 等. 血管衰老性重塑及其相关基因差异表达的变化[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(8): 546-550.
- [9] Shan HY, Bai XJ, Chen XM. Apoptosis is involved in the senescence of endothelial cells induced by angiotensin II [J]. *Cell Biol Int*, 2008, 32(2): 264-270.
- [10] Shan HY, Bai XJ, Chen XM. Angiotensin II induces endothelial cell senescence *via* the activation of mitogen-activated protein kinases[J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(4): 459-466.
- [11] 单海燕, 白小涓, 张四扬, 等. Ang II 诱导血管内皮细胞衰老及凋亡相关基因的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(6): 1041-1046.
- [12] 李虹, 白小涓, 刘强, 等. 血管紧张素 II -P22phox-活性氧通路及衰老血管重塑的相关性研究[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(22): 1273-1276.
- [13] Han L, Bai X, Lin H, *et al.* Lack of independent relationship between ageing-related kidney function decline and carotid intima-media thickness in a healthy Chinese population[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(6): 1859-1865.
- [14] Han LL, Bai XJ, Lin HL, *et al.* Association between kidney and cardiac diastolic function in Chinese subjects without overt disease: correlation with ageing and inflammatory markers[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(10): 1077-1086.
- [15] 王士雯. 老年多器官功能不全综合征的肺启动机制[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(1): 4-6.
- [16] 孙倩倩, 王双. 老年综合评估的临床应用及研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3): 660-662.
- [17] Boyd CM, McNabney MK, Brandt N, *et al.* Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2012, 60(10): E1-E25.

(编辑: 周宇红)

## · 消 息 ·

### 论文优先发表快速通道

为加快重大医学研究成果的交流推广, 促进医学事业的发展, 《中华老年多器官疾病杂志》对符合下列条件的论文开设快速通道, 优先发表: (1) 国家、军队、省部级基金资助项目; (2) 其他具有国内领先水平的创新性科研成果论文; (3) 相关领域各类最新指南解读。凡要求以“快速通道”发表的论文, 作者应提供关于论文科学性和创新性的说明。本刊对符合标准的稿件, 可快速审核及刊用。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 解放军总医院老年心血管病研究所

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>

E-mail: zhIndqg@mode301.cn