·综 述·

老年共病管理的临床挑战与应对策略

徐虎[1,2],范利[2,3*],曹丰[2,3,4]

([1]解放军总医院第二医学中心心血管内科,北京 100853;解放军总医院:[2]第二医学中心,[4]转化医学中心,北京 100853;[3]解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘 要】 当前我国已经进入老龄化社会,老年共病发生率逐年递增,共存疾病的数量和复杂性也随着年龄的增长而增加。而目前的临床诊治和研究主要集中于单一疾病的管理,很少关注共病带来的复杂性问题。本文重点回顾了老年共病管理的新理念、临床多学科诊疗决策、老年共病领域的挑战性问题和研究热点等,针对老年共病管理提出应对策略。

【关键词】 老年人;共病;疾病防控;策略

【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.12.197

Challenges and strategies for management of comorbidity in the elderly

XU Hu[1,2], FAN Li[2,3*], CAO Feng[2,3,4]

([1]Department of Cardiology, Second Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [2]Second Medical Center, [4]Translational Medicine Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; [3]National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【**Abstract**】 With the aging society comes the increasing incidence of comorbidities. The number and the complexity of comorbid conditions increase with advancing age. Current clinical practice and research, however, mainly target single disease-specific care, without much attention to the complexities imposed by comorbid conditions. This review focuses on comorbidity management in the elderly in terms of the emerging concepts, clinical multidisciplinary decision-making in diagnosis and treatment, challenging issues, and highly sought-after research topics. Strategies are put forward for the management of comorbidities in the elderly.

【**Key words**】 aged; comorbidity; disease management; strategy

This work was supported by the Special Research Fund for Military Health Care (18BJZ32), *Research and Development Project of Medical Big Data in Chinese PLA General Hospital* (2017MBD-008) *and Project of Achievement Translation in Chinese PLA General Hospital* (2017TM-003).

Corresponding author: *FAN Li*, *E-mail*: *fl6698@163.com*

据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)数据显示,全球正面临老龄化严峻问题。随着人类的寿命延长,老年共病的人数也相应增加,严重影响人类的健康和社会幸福感[1]。老年共病不仅降低了躯体功能和生活质量,而且大大增加了失能、衰弱、死亡、多重用药的风险,导致了更高的医疗保障需求,带来了沉重的经济负担。为应对这一严峻的健康管理挑战,亟需以患者为中心,进行多学科协作,个体化制定临床诊疗策略。

1 共病的定义和流行病学

共病,是指一个个体存在两种或两种以上的慢性疾病。这些疾病不仅包括高血压、冠心病等常见慢性病,也包括老年综合征。老年综合征的发生通常与自我平衡修复机能减退有关,可导致不良后果,如衰弱、跌倒、认知障碍、尿便失禁、感觉功能退化和谵妄等[2],使疾病诊断和管理变得更加复杂化,对总体预后将产生不利影响[3,4]。

目前在我国,老年共病现象非常普遍,在65岁以上人群中,共病患病率达60%[5],80岁以上人群中,共病比任何单一疾病都更常见,这个年龄段中80%以上存在共病,而85岁以上人群中有54%的人存在4种或4种以上的慢性病[6]。另有研究显示,超过70%的成年人在70岁时会出现心血管疾病

收稿日期:2019-06-21;**接受日期**:2019-07-17

基金项目:军队保健专项科研课题(18BJZ32);解放军总医院医疗大数据研发项目(2017MBD-008);解放军总医院成果转化课题(2017TM-003)

通信作者:范利,E-mail:fl6698@163.com

(cardiovascular diseases, CVD),其中超过2/3的人也会出现非CVD共病[7]。我们前期的研究发现,在我国老年住院患者中老年共病的发生率高达91.36%[8]。

2 共病的发生机制和病理生理学

患者随增龄会发生多个器官的结构、生理和生物学变化,一旦患病,就容易出现共病情况[9]。不同疾病组合模式下,共病的发生机制不同。目前的研究表明,共病的发生与以下因素有关。第一,共同的遗传因素。许多共病的发生具有特定的基因易感性。研究[10]表明:位于染色体15q、4q31、4q24和5q的CHRNA3、HHIP、FAM13A和HTR4位点是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)和肺癌的共同易感位点。血管内皮生长因子受体1的rs7326277TT基因型能够促进炎症、上皮间充质转变和肿瘤生长,也是COPD和肺癌的共同易感位点[11]。第二,共同的危险因素。吸烟、缺乏体育锻炼、肥胖和酗酒等是一系列常见疾病和许多癌症的共同危险因素。CVD的常见危险因素在自身免疫性疾病患者中更为常见[12],如胰岛素抵抗、血脂异常、高血压、高同型半胱氨酸血症、低维生素D水平、阻塞性睡眠呼吸暂停、盐摄入过多等。第三,炎症、氧化应激、线粒体功能、细胞凋亡、神经递质传导等生物学机制。例如,炎性指标C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平升高的程度和持续时间与类风湿关节炎[13]患者VCD共病增加有关。Assies等[14]发现,氧化应激通过对脂肪酸和一碳代谢的影响,可导致神经精神和心血管系统的共同损害。另有研究表明,糖尿病患者乳腺癌、结直肠癌等的患病风险增加[15]。这与胰岛素和其他胰岛素样生长因子的高水平有关,它们促进了细胞的生长增殖,抑制了细胞凋亡,增加了患癌的风险[16]。

共病患者多器官系统损害产生的生理应激可能发挥协同作用,促进疾病的进展,增加患者死亡的风险[17]。共病常见的相互作用包括疾病-疾病相互作用(如心力衰竭、慢性肾脏疾病和高血压)、疾病-药物相互作用(如心力衰竭和治疗关节炎的非甾体类抗炎药)、药物-药物相互作用(如奥美拉唑和华法林)和治疗上的竞争,即治疗某种疾病的药物无意中导致了另一种疾病发生的风险增加(例如,β-受体阻滞剂治疗心力衰竭的同时加重了肺、支气管疾病)。此外,老年共病患者因预期寿命缩短,治疗的真正获益也受到挑战,例如,老龄患者采取他汀类药物进行一级预防,治疗的预期获益所需时间可能会超过该患者的剩余寿命[18]。年龄增长带来的身体组成、代谢、药效学和药动学的变化,更有可能引发或恶化共存的疾病、老年综合征和药物不良反应[19]。

3 共病的评估

与单一疾病不同,共病患者的评估有其复杂性,例如,心肌梗死风险分层模型中的溶栓可以预测14 d内全因死亡风险和心血管事件的风险[20],但它忽视了共病的风险,这就限制了其在老年CVD共病患者中的应用[21]。对于这类患者,CVD未必是最重要的健康问题[22]。仅仅靠生存时间并不能可靠地预测其健康状况。由于共病是重要的预后不良的因子[23],因此,评估老年共病患者时,需要将共病对身体、认知和心理社会功能的影响综合在一起[24]。

目前共病评估方法和定量分析指标较多,评估工具的不断发展,将提高医护人员对治疗方案风险和获益的理解,并促进医患共同决策,实现以患者为中心的目标[25]。

由于共病的疾病数量和种类有差别,信息数据的来源也不同,因此,在实际应用中应根据需求,选择合适的评估工具[26]。Charlson共病指数(Charlson comorbidity index, CCI)最为常用,评估疾病与患者死亡、失能、再入院等的相关性,但纳入的19种疾病不包含帕金森病等,具有一定局限性。Elixhauser共病指数(Elixhauser comorbidity index, ECI)覆盖的疾病谱较CCI广,它不仅可以评估患者的死亡风险,还可评估住院时间、住院费用等指标。Kaplan-Feinstein指数(Kaplan-Feinstein index, KFI)基于的是糖尿病患者的随访资料。老年共病指数(geriatric index of comorbidity, GIC)对纳入疾病进行了严重程度的细分。共存疾病指数(index of coexistent diseases, ICED)是目前唯一将功能状态纳入的评估工具。

4 老年共病管理的挑战

4.1 由疾病为导向的诊治策略

目前对共病的诊治,并没有以患者为导向,而是侧重于疾病本身,可能导致患者不满意。例如,按照指南定义的血压控制目标,实施了激进的血压控制方案的患者,可能会乏力、频繁跌倒以及接受住院治疗[27]。为提高老年共病患者的管理质量和治疗依从性,激发患者偏好的理念正在不断发展[28]。然而,无论是患者还是医师,都没有接受过识别、记录和实施诊治偏好和目标的培训。而且老年患者的视

听能力下降会降低他们理解和表达偏好的能力,这些都对有效激发患者偏好构成了挑战。

4.2 临床指南的人群选择局限性

首先,指南基于的是随机对照试验(randomized controlled trail,RCT),对共病患者的适用性有限[29]。共病患者通常被排除在 RCT 之外,而且 RCT 通常关注的不是老年患者治疗的总体获益。其次,指南缺乏整合,综合诊治需要考虑多个指南[30]。而这些单独的指南,在某些情况下相互矛盾,具有潜在危害性。第三,大多数 RCT 的研究终点侧重疾病,如心肌梗死复发、再入院或死亡,对老年共病患者而言,很难与治疗的其他影响相权衡,如药物副作用、成本等,且往往脱离患者最在意的对日常生活中的担心,如能否照料家务或照顾配偶的能力等[31]。

4.3 多重用药问题

多重用药是指同时服用≥5 种药物。老年人的多重用药比较普遍,在≥65 岁的美国人中,多重用药占 39.0%[32];在欧洲的社区,老年人多重用药占 47.4%[33]。药物治疗方案的复杂性,不仅与药物之间相互作用有关,还与药物剂型、给药方式等相关。一些长期疾病会影响老年人使用药物的身体能力,比如口服药物吞咽困难(如帕金森病患者逐渐失去对口腔和咽喉肌肉的控制)、无法正确使用吸入器或滴眼剂等(如关节炎患者可能没有足够的握力或灵活性用药)[34]。此外,越来越多的证据表明,对于老年共病患者,使用复杂的药物治疗方案是有害的,包括发生不良事件如跌倒、衰弱、功能障碍、住院甚至死亡的风险增加[35]。这都构成了老年共病患者多重用药的挑战。

5 老年共病管理的策略

5.1 建立以患者为导向的管理模式

这是一种“系统生物学方法”,考虑到了患者的生理、心理和环境体验[36]。它结合了患者偏好,使患者能够与跨学科的管理团队共同决策。老年共病管理需要从以疾病为中心向以患者为中心过渡,患者的优先事项包括身体和认知功能、症状控制、减轻治疗负担、与健康相关的生活质量、保持独立性和总体幸福感等。

美国老年医学会制定了 5 条老年共病患者管理的指导原则:(1)鼓励将患者的依从性纳入医疗决策中;(2)可以应用已发表的证据,但承认证据的人群选择局限性;(3)根据风险、负担、收益和预后制定全面健康管理决策;(4)多学科评估治疗的复杂性和可行性;(5)选择效益最佳、危害最小的治疗,并提高生活质量[37]。

5.2 侧重研究重点,弥补知识空白

将老年共病管理的指导原则和新兴理念付诸实践,需要进行科学研究。Forman 等[38]概述了有关老年共病患者管理的研究空白和需求。研究设计上,RCT 可以纳入更多老年共病患者,招募特定 2 种或 3 种慢性疾病的患者(如冠状动脉疾病合并糖尿病和抑郁症),使用聚类和分层等设计策略,从而提高对这类患者的认识和管理[39]。

大数据时代,共病研究需要数据库,它可以提供各种各样共病组合人群的数据信息,有利于理解特定干预对特定人群的危害和获益[40]。例如,研究表明,终末期肾病患者经导管主动脉瓣置换术后 1 个月和 1 年,患者的临床预后更差,这表明该手术在这些患者中应谨慎使用[41]。

5.3 提高临床指南的适用性

目前疾病的诊治主要参照单一疾病的临床实践指南,而对老年共病患者的临床诊治更加复杂化,指南依据较少。因此我们需要探讨如何提高临床指南对老年共病患者的适用性[42]:(1)承认共病的流行及其影响;(2)考虑证据对共病患者的局限性;(3)介绍针对共病患者的具体建议,包括药物和姑息治疗的选择;(4)为临床医师提供必要的具体信息,以进行包含患者偏好的决策等。此外,可以协作编写跨学科指南,刚开始可能是两种或者三种共病,逐渐发展,最终会超越特定的分组,通过显著获益的分析来解决共病的诊疗问题。

5.4 创新老年用药管理

针对老年共病患者,医师应优先考虑非药物治疗,确需开具处方时,要考虑共病对用药的影响,通过对患者最优和最方便的途径给药。同时加强对药物不良反应的监测。制药行业进行药物开发时,可为老年人量身定制,充分考虑生物利用度、可接受性、剂量调节和给药途径、社会文化可接受性等。比如将口服药物作成泡腾片或分散片以帮助吞咽、使用不同颜色来帮助识别、开发更易启用的吸入器等。监管机构也应要求制药企业提供针对老年人的药物递送和剂型可接受性的信息。

5.5 全面综合评估

准确评估通常反映了临床治疗标准。目前,对于老年共病所涉及的身体和认知功能、健康相关的生活质量、日常生活活动、老年综合征(尤其是衰弱)[43]、独立性、自我效能感和其他以患者为导向的因素的有效评估,仍在不断完善和优化。有学者呼

吁采取综合的、与治疗复杂性相关的、关注患者需求的评估模式,强调这是基于患者、临床医师和整个卫生系统之间的共同责任[44]。此外,评估还必须建立在提高标准化治疗和个体化原则基础上,与适应患者偏好实现微妙的治疗平衡。

6 小结

我国目前已全面步入老龄化社会,为了积极应对老龄化,普及健康老龄观,我们不仅要大力开展老年共病的研究,还需要积极推进研究成果的转化应用。老年共病患者的管理是一个不断发展的领域,其固有的复杂性和异质性挑战了单病管理的基本原则。考虑到共病对疾病治疗和预后的显著影响,需要将共病融入到临床和科研实践中,合理参照临床指南,跨学科综合评估患者的风险和获益,结合共病患者的个体化情况,实施精细合理的治疗方案,结合老年医学临床研究的客观依据,有效提升老年共病患者的整体管理水平。

【参考文献】

[1] Atun R. Transitioning health systems for multimorbidity[J]. Lancet, 2015, 386(9995): 721-722. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62254-6.

[2] Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, *et al*. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept[J]. Am Geriatr Soc, 2007, 55(5): 780-791. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01156.x.

[3] 李建华, 范利, 赵婷, 等. 老年高血压患者发生衰弱对预后的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(5): 324-328. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.072.
Li JH, Fan L, Zhao T, *et al*. Prognostic effect of frailty in elderly hypertensive patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(5): 324-328. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.05.072.

[4] 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识》撰写组. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.002.
Writing Group of Chinese Expert Consensus on the Diagnosis and Management of Infection-Induced Organ Dysfunction Syndrome in the Elderly, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital). Chinese expert consensus on the diagnosis and management of infection-induced organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.002.

[5] Bahler C, Huber CA, Brüngger B, *et al*. Multimorbidity, health care utilization and costs in an elderly community dwelling population: a claims data based observational study[J]. BMC Health Serv Res, 2015, 15: 23. DOI: 10.1186/s12913-015-0698-2.

[6] Royal College of General Practitioners. http://www.rcgp.org.uk/about-us/news/2016/november/new-report-shows-gaps-in-healthcarefor-increasing-number-of-patients-with-multiplecon-ditions.aspx. Accessed March 22, 2018.

[7] Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition: multimorbidity[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2493-2494. DOI: 10.1001/jama.2012.5265.

[8] 曹丰, 王亚斌, 薛万国, 等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10.11915/j.Issn.1671-5403.2018.11.185.
Cao F, Wang YB, Xue WG, *et al*. Clinical multi-centers report of chronic diseases among elderly inpatients in China[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10.11915/j.Issn.1671-5403.2018.11.185.

[9] Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly[J]. Eur Respir J, 2015, 45(3): 790-806. DOI: 10.1183/09031936.00229714.

[10] Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(1): 16-22. DOI: 10.1164/rccm.200502-235PP.

[11] Wang H, Yang L, Deng J, *et al*. Genetic variant in the 3′-untranslated region of VEGFR1 gene influences chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer development in Chinese population[J]. Mutagenesis, 2014, 29(5): 311-317. DOI: 10.1093/mutage/geu020.

[12] Nagy G, Németh N, Buzás E. Mechanisms of vascular comorbidity in autoimmune diseases[J]. Curr Opin Rheumatol, 2018, 30: 197-206. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000483.

[13] Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, *et al*. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2005, 32(7): 1219-1223. DOI: 10.1016/j.jbspin.2005.01.005.

[14] Assies J, Mocking RJ, Lok A, *et al*. Effects of oxidative stress on fatty acid- and one-carbon-metabolism in psychiatric and cardiovascular disease comorbidity[J]. Acta Psychiatr Scand, 2014, 130(3): 163-180. DOI: 10.1111/acps.12265.

[15] Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, *et al*. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observation studies[J]. BMJ, 2015, 350: g7607. DOI: 10.1136/bmj.g7607.

[16] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, *et al*. Diabetes and cancer: a consensus report[J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60(4): 207-221. DOI: 10.3322/caac.20078.

[17] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, *et al*. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study[J]. Lancet, 2012, 380(9836): 37-43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

[18] Uhlig K, Leff B, Kent D, *et al*. A framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with multimorbidity[J]. J Gen Intern Med, 2014, 29(4): 670-679. DOI: 10.1007/s11606-013-2659-y.

[19] Upadhya B, Pisani B, Kitzman DW. Evolution of a geriatric syndrome: pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65(11):

2431-2440. DOI: 10.1111/jgs.15141.

[20] Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, *et al*. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy[J]. Circulation, 2000, 102(17): 2031-2037.

[21] Hudon C, Fortin M, Haggerty JL, *et al*. Measuring patients' perceptions of patient-centered care: a systematic review of tools for family medicine[J]. Ann Fam Med, 2011, 9(2): 155-164. DOI: 10.1370/afm.1226.

[22] Bell SP, Orr NM, Dodson JA, *et al*. What to expect from the evolving field of geriatric cardiology? [J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(11): 1286-1299. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.048.

[23] Min H, Avramovic S, Wojtusiak J, *et al*. A comprehensive multimorbidity index for predicting mortality in intensive care unit patients[J]. J Palliat Med, 2017, 20(1): 35-41. DOI: 10.1089/jpm.2015.0392.

[24] Forman DE, Arena R, Boxer R, *et al*. Prioritizing functional capacity as a principal end point for therapies oriented to older adults with cardiovascular disease: a scientific statement for health care professionals from the American Heart Association [J]. Circulation, 2017, 135(16): e894-e918. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000483.

[25] Allyn J, Allou N, Augustin P, *et al*. A comparison of a machine learning model with EuroSCORE Ⅱ in predicting mortality after elective cardiac surgery: a decision curve analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169772. DOI: 10.1371/journal.pone.0169772.

[26] 张云霞, 董碧蓉. 临床医生应重视老年共病[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(4): 1003-1006. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.04.075.
Zhang YX, Dong BR. Clinicians should pay attention to the comorbidity of the elderly[J]. Chin J Gerontol, 2019, 39(4): 1003-1006. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2019.04.075.

[27] Tinetti ME, Han L, Lee DS, *et al*. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults[J]. JAMA Int Med, 2014, 174(4): 588-595. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.14764.

[28] Case SM, O'Leary J, Kim N, *et al*. Older adults' recognition of trade-offs in health care decision making[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(8): 1658-1662. DOI: 10.1111/jgs.13534.

[29] Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, *et al*. Knowledge gaps in cardiovascular care of the older adult population: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(20): 2419-2440. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.004.

[30] Boyd CM, Darer J, Boult C, *et al*. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance[J]. JAMA, 2005, 294(6): 716-724. DOI: 10.1001/jama.294.6.716.

[31] Reuben DB, Tinetti ME. Goal-oriented patient care: an alternative health outcomes paradigm[J]. N Engl J Med, 2012, 366(9): 777-779. DOI: 10.1056/NEJMp1113631.

[32] Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, *et al*. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012[J]. JAMA, 2015, 314(17): 1818-1831. DOI: 10.1001/jama.2015.13766.

[33] Schottker B, Saum KU, Muhlack DC, *et al*. Polypharmacy and mortality: new insights from a large cohort of older adults by detection of effect modification by multimorbidity and comprehensive correction of confounding by indication[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2017, 73(8): 1041-1048. DOI: 10.1007/s00228-017-2266-7.

[34] Gnjidic D, Husband A, Todd A. Challenges and innovations of delivering medicines to older adults[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2018, 135:97-105. DOI: 10.1016/j.addr.2018.08.003.

[35] Gnjidic D, Tinetti M, Allore HG. Assessing medication burden and polypharmacy: finding the perfect measure[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2017, 10(4): 345-347. DOI: 10.1080/17512433.2017.1301206.

[36] Faner R, Cruz T, Lopez-Giraldo A, *et al*. Network medicine, multimorbidity and the lung in the elderly[J]. Eur Respir J, 2014, 44(3): 775-788. DOI: 10.1183/09031936.00078714.

[37] American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians[J]. J Am Geriatr Soc, 2012, 60(10): E1-E25. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.

[38] Forman DE, Maurer MS, Boyd C, *et al*. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease[J]. JACC, 2018, 71(19): 2149-2161. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.

[39] Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, *et al*. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses[J]. N Engl J Med, 2010, 363(27): 2611-2620. DOI: 10.1056/NEJMoa1003955.

[40] Al-Khatib SM, Hellkamp A, Curtis J, *et al*. Non-evidence-based ICD implantations in the United States [J]. JAMA, 2011, 305(1): 43-49. DOI: 10.1001/jama.2010.1915.

[41] Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, *et al*. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States[J]. JAMA, 2013, 310(19): 2069-2077. DOI: 10.1001/jama.2013.282043.

[42] Markovitz AA, Hofer TP, Froehlich W, *et al*. An examination of deintensification recommendations in clinical practice guidelines: stepping up or scaling back? [J]. JAMA Intern Med, 2018, 178(3): 414-416. DOI: 10.1001/jamainternmed.2017.7198.

[43] Joyce E. Frailty and cardiovascular disease: a two-way street? [J]. Cleve Clin J Med, 2018, 85(1): 65-68. DOI: 10.3949/ccjm.85a.17075.

[44] McGlynn EA, Schneider EC, Kerr EA. Reimagining quality measurement[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2150-2153. DOI: 10.1056/NEJMp1407883.

(编辑: 门可)