



专家简介:郑松柏,主任医师,教授,复旦大学附属华东医院党委副书记兼纪委书记;中华医学会老年医学分会副主任委员及老年消化学组组长,上海市医学会老年医学专科学会候任主任委员,上海市医师协会老年医学科医师分会会长,上海市保健医疗质量控制中心主任;《中华老年医学杂志》《中华老年病研究电子杂志》《中国新药与临床杂志》副主编;主持完成国家级、省市级科研课题 10 余项;以第一作者或通信作者发表学术论文 200 余篇;主编及参编老年医学专著 8 部;曾获国家教育委员会科学技术进步奖三等奖、上海市“高尚医德奖”和第三届“仁心医者·上海市杰出专科医师奖”。Email:songbai1009@163.com

老年消化系统疾病与衰弱

张学云,郑松柏

复旦大学附属华东医院老年医学科,上海 200040

【摘要】 衰弱是一个常见而重要的老年综合征。消化系统衰老、老年人肠道菌群的不利改变以及老年人消化系统恶性肿瘤、肝硬化、炎症性肠病等疾病本身及其治疗,常导致老年人处于慢性炎症状态、营养素摄入不足、消化吸收不良、营养不良、肌少症,甚至衰弱。该文旨在探讨老年人消化系统衰老和疾病与衰弱关系,并提出干预策略。

【关键词】 衰弱;消化系统疾病;衰老;危险因素;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.01.003

Digestive system diseases and frailty in the elderly

Zhang Xueyun, Zheng Songbai

Department of Geriatrics, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: Zheng Songbai, Email: songbai1009@163.com

【Abstract】 Frailty is a common and important geriatric syndrome. The aging of the digestive system, the adverse changes of the intestinal flora of the elderly, as well as some common digestive system diseases of the elderly such as malignant tumors of the digestive system, liver cirrhosis, inflammatory bowel disease and their treatment, which often lead to the elderly in a chronic inflammatory state, insufficient nutrient intake, indigestion, malnutrition, sarcopenia, and even frailty. The purpose of this article is to explore the relationship between aging, disease and asthenia of digestive system in the elderly, and provide intervention strategies.

【Keywords】 Frailty; Digestive system diseases; Aging; Risk factors; Aged

衰弱是一个常见老年综合征,是指因衰老和疾病使机体储备功能逐渐衰减至代偿的边缘状态,较小的损害即可使机体陷入失代偿状态,进而造成失能。老龄和共病是衰弱的主要危险因素。本文对老

年人消化系统衰老和疾病与衰弱关系进行阐述。

1 消化系统衰老与衰弱

在机体生长发育成熟之后,消化系统从结构到功能,随增龄发生了一系列退化,即衰老。消化系统

基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2009000,2020YFC2009001)

作者简介:张学云,住院医师,Email:962463719@qq.com

通信作者:郑松柏,主任医师,教授,Email:songbai1009@163.com

的衰老使得消化道运动功能减退、消化酶(唾液淀粉酶、胃蛋白酶、胰酶等)和消化液(唾液、胆汁、胰液、肠液等)分泌减少,对食物的摄取、物理消化、化学消化和吸收造成不利影响,引起功能性消化不良(FD)^[1],FD可引起老年人食欲减退,增加营养不良甚至衰弱的风险。消化系统的衰老亦是老年人吞咽障碍、胃食管反流病、消化不良、慢性便秘等消化系统疾病高发的重要原因^[2]。相关研究显示,老年人衰弱与吞咽障碍、便秘等密切相关^[3,4]。因此,积极应对消化系统衰老相关问题和疾病是防控老年人衰弱的重要一环。

2 老年人肠道菌群改变与衰弱

肠道菌群作为机体后天获得的一个重要“器官”,是近 10 余年来多学科研究的热点。随着年龄的增长,肠黏膜屏障逐步退化、通透性增加^[5],且肠道是人体最大的细菌库和炎症因子库,因此,老年人常存在慢性低度炎症,患病时炎症状态更加显著^[6]。慢性持续性炎症是衰弱的重要发病基础^[7],肠道菌群改变亦可引起体内活性氧(ROS)增加^[8],使得机体出现氧化应激,引起氧化损伤,炎症因子释放增加,进一步导致衰弱的发生^[9]。

在临床上,采取相关措施优化老年人的肠道菌群,有利于衰弱的防治,主要包括:(1)倡导抗炎饮食,可使肠道抗炎菌比例增加,促进丁酸盐产生,减轻体内炎症状态,延缓衰弱进展^[10]。(2)合理应用抗菌药物,可减少抗菌药物对肠道抗炎菌的影响。(3)补充益生菌、益生元,可抑制肠道炎症,调节肠道菌群,增强免疫力,改善机体衰弱状态^[11]。

3 老年人肝硬化与衰弱

肝硬化是慢性肝病的晚期阶段,在我国导致肝硬化的常见原因有病毒性肝炎、酒精性肝病和非酒精性脂肪性肝病。在临床上,老年人肝硬化虽没有中青年常见,但其合并衰弱的发生率较高,可达 18%~54%^[12]。

3.1 肝硬化导致衰弱的机制 肝硬化常伴有食欲减退、恶心、呕吐等消化不良表现,使得患者营养素摄入不足,导致营养不良、肌少症甚至衰弱。当肝硬化患者出现肝性脑病(HE)时,因机体内血氨水平升高,骨骼肌为代谢血氨增加谷氨酸和谷氨酰胺的合成,从而影响了三羧酸循环,导致三磷酸腺苷(ATP)生成减少,使得肌肉蛋白合成减少,从而增加衰弱的发生风险^[13]。此外,肝硬化患者多伴有全身慢性炎症及免疫功能减退,表现为中性粒细胞数升高,淋巴

细胞数下降,肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-6 等促炎因子增加,抗炎因子 IL-10 减少,这些异常变化抑制肌肉蛋白质合成,同时诱发肌肉蛋白质分解,引起肌少症及衰弱^[14-15]。

3.2 肝硬化患者合并衰弱的评估 临床上常用的“临床衰弱量表(CFS)”^[16]可用于评估肝硬化患者合并衰弱,该量表主要根据临床表现分为 9 个等级:(1)非常健康;(2)良好;(3)控制良好;(4)脆弱;(5)轻度衰弱;(6)中度衰弱;(7)重度衰弱;(8)严重衰弱;(9)终末期疾病 9 个等级。CFS > 4 级,即为衰弱。

3.3 肝硬化患者合并衰弱的干预 (1)原发病治疗:根据不同类型肝硬化,积极对因治疗,同时予保肝、利胆、退黄、补充白蛋白等对症及支持治疗。(2)营养干预:有效的营养干预措施可降低营养不良的发生风险,对老年肝硬化衰弱患者尤为重要。美国相关指南^[17]推荐:肝硬化合并衰弱患者推荐摄入热量为 30~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,蛋白质摄入量为 1.2~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,危重患者为 1.2~2.0 g·kg⁻¹·d⁻¹。(3)运动干预:运动干预能够减少年龄相关的氧化损伤、抑制炎症因子、增加自噬、改善线粒体功能,从而提高肌肉力量,延缓衰弱进展^[18]。通过运动锻炼可改善肝硬化患者肌肉抗阻能力及收缩功能,降低衰弱程度^[19]。

4 老年人消化道肿瘤与衰弱

消化道肿瘤在中老年人群中高发。2020 年全球癌症统计显示:消化道肿瘤的发生率及病死率均位居前列^[20]。相关研究显示,消化道肿瘤患者衰弱发生随增龄而增加^[21],发生率差异明显,为 2.8%~92.0%^[22-23],这可能与患者处于不同的疾病阶段及正在接受的手术、化疗和放射等因素有关。

4.1 消化道肿瘤导致衰弱的机制 消化道肿瘤是一类慢性消耗性疾病,老年患者常处于慢性炎症状态,特别是中晚期患者,炎症因子负荷较重,从而介导衰弱的发生^[24]。部分老年患者术后胃肠道结构功能发生改变,消化吸收功能减退、营养不良、体重下降,促进衰弱发展^[25]。此外,老年消化道肿瘤患者的焦虑、抑郁状态可诱发衰弱,反过来,衰弱亦可增加患者精神心理异常,形成恶性循环^[26]。

4.2 消化道肿瘤患者衰弱的评估 老年恶性肿瘤患者衰弱多采用卡罗来那衰弱指数(CFI)^[27]进行评估,该指数涉及日常生活、合并症、认知功能、抑郁、营养状况等 36 个条目,每个条目得分范围为 0~1

分,根据各项条目分数的和与总分(36 分)的比值,划为健康(<0.2)、衰弱前期($0.2 \sim 0.35$)、衰弱(>0.35)3 个等级。

4.3 消化道肿瘤患者衰弱的干预 (1)原发病治疗:消化系统恶性肿瘤的治疗技术和药物发展迅速,微创技术和靶向药物给予老年患者更多有效治疗的机会。但老年人恶性肿瘤的治疗应持积极而科学的态度,以维持有质量的生命为目标,以老年综合评估为基础,坚持个体化和受益原则^[28]。(2)营养干预:近年来,肿瘤患者的营养治疗备受关注,消化道肿瘤的营养问题尤为突出,发生营养不良、衰弱甚至恶液质的比例较高^[29],故在诊疗过程中应全程关注患者的营养状况,适时进行营养不良风险筛查、评估和综合干预,保证足够的能量及蛋白质摄入是基本要求。此外,消化道肿瘤术后的患者应口服营养补充剂,一般建议出院后继续服用,使机体维持正氮平衡,促进功能恢复^[30]。(3)运动干预:相关研究发现:有效的抗阻、有氧运动可提高消化道肿瘤患者肌肉力量、同时可改善焦虑、抑郁等精神异常状态^[31]。

5 老年人炎症性肠病与衰弱

近年来,多项研究显示:随着全球人口老龄化加剧,炎症性肠病(IBD)的患病率在老年人群所占比例逐步增加^[32-33]。严重的 IBD 常伴有营养不良、肌少症、衰弱综合征。调查研究显示,IBD 患者衰弱的患病率为 $10.2\% \sim 11.45\%$ ^[34], ≥ 90 岁的高龄 IBD 患者约 25% 合并有衰弱^[35]。

5.1 IBD 导致衰弱的机制 目前 IBD 导致衰弱的机制尚未阐明,可能主要与 IBD 本身导致的营养素摄入不足和消化不良有关,还与 IBD 造成的炎症状态有关,已有研究证实,C 反应蛋白(CRP)、IL-6 及 TNF- α 等炎症因子与衰弱独立相关^[36]。

5.2 IBD 患者衰弱的评估 目前多采用医院衰弱风险评分(HFRS)对 IBD 患者行衰弱评估^[37]。HFRS 是基于国际分类第 10 版诊断代码(ICD-10)的衰弱风险评分系统,根据诊断代码、住院天数及费用、衰弱相关表现等进行评分,划分为低风险(<5 分)、中风险($5 \sim 15$ 分)、高风险(>15 分)3 个等级。

5.3 IBD 患者衰弱的干预 (1)原发病治疗:合并有衰弱的 IBD 患者常处于疾病活动期或存在并发症(如肠梗阻、瘘管等),因此 IBD 患者衰弱的干预首先要积极规范治疗 IBD。一项涉及 IBD 治疗相关的队列研究显示:应用抗 TNF- α 治疗后,在治疗后的 1 年随访中,无疗效患者衰弱发生率比有疗效患

者高 3 倍,约 25% 患者在治疗后衰弱程度下降了约 50%^[38]。(2)营养干预:IBD 患者的营养干预不仅可防治营养不良,同时也是 IBD 本身治疗的一部分,应根据有关指南或共识规范实施 IBD 营养治疗^[39]。(3)运动干预:与前述消化系统疾病相同,运动干预亦是 IBD 老年患者合并衰弱干预不可或缺的内容,合理适度的运动可减少 IBD 患者发生肌少症和衰弱的风险。

衰弱是一种常见而重要的老年综合征,如不及时干预,患者将迅速陷入失能状态。消化系统的衰老、老年人肠道菌群的变化以及消化道恶性肿瘤、肝硬化、IBD 等老年人消化系统常见疾病与老年人衰弱关系密切,针对这些因素积极进行干预,对控制甚至逆转老年人的衰弱状态具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(7):698-705.
- [2] 张晓莉,郑松柏. 消化系统老化与临床[J]. 中国临床医生,2015,43(3):3-7.
- [3] BAHAT G, YILMAZ O, DURMAZOGLU S, et al. Association between dysphagia and frailty in community dwelling older adults[J]. J Nutr Health Aging, 2019, 23(6):571-577.
- [4] WEI Y, CAO Y, YANG X, et al. Investigation on the frailty status of the elderly inpatients in Shanghai using the FRAIL (fatigue, resistance, ambulation, illness, and loss) questionnaire[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(18):e0581. DOI: 10.1097/MD.00000000000010581.
- [5] 郑松柏,卢萌. 膳食纤维与老年人肠黏膜屏障及肠内外相关疾病[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(3):238-241.
- [6] 赵玉爽,郑松柏. 老年人慢性低度炎症及其相关因素研究[J]. 中华老年医学杂志,2019,38(4):431-434.
- [7] 马丽娜. 老年人衰弱综合征与慢性系统性疾病:思考与展望[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2021,20(2):140-143.
- [8] JONES R M, MERCANTE J W, NEISH A S. Reactive oxygen production induced by the gut microbiota: pharmacotherapeutic implications[J]. Curr Med Chem, 2012, 19(10):1519-1529.
- [9] 陈斯越,汪慧菁. 从肠道菌群角度探讨氧化应激在衰弱发生中的作用[J]. 老年医学与保健,2020,26(4):692-695.
- [10] GHOSH T S, RAMPELLI S, JEFFERY I B, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries[J]. Gut, 2020, 69(7):1218-1228.
- [11] KOUTNIKOVA H, GENSER B, MONTEIRO-SEPULVEDA M, et al. Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and

- meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *BMJ Open*, 2019, 9(3): e017995. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017995.
- [12] TANDON P, TANGRI N, THOMAS L, et al. A rapid bedside screen to predict unplanned hospitalization and death in outpatients with cirrhosis: a prospective evaluation of the clinical frailty scale [J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(12): 1759-1767.
- [13] TAPPER E B, KONERMAN M, MURPHY S, et al. Hepatic encephalopathy impacts the predictive value of the Fried Frailty Index [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(10): 2566-2570.
- [14] LAUBE R, WANG H, PARK L, et al. Frailty in advanced liver disease [J]. *Liver Int*, 2018, 38(12): 2117-2128.
- [15] BHANJI R A, NARAYANAN P, ALLEN A M, et al. Sarcopenia in hiding: the risk and consequence of underestimating muscle dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis [J]. *Hepatology*, 2017, 66(6): 2055-2065.
- [16] 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.
- [17] LAI J C, TANDON P, BERNAL W, et al. Malnutrition, frailty, and sarcopenia in patients with cirrhosis: 2021 practice guidance by the american association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2021, 74(3): 1611-1644.
- [18] ANGULO J, ELASSAR M, ÁLVAREZ-BUSTOS A, et al. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty [J]. *Redox Biol*, 2020, 35: 101513.
- [19] ROMÁN E, TORRADES M T, NADAL M J, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(8): 1966-1975.
- [20] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [21] YANG F, CHEN Q W. Evaluation of frailty and influencing factors in old people in hospital institution: Evidence for a phenotype of frailty [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3): e9634. DOI: 10.1097/MD.0000000000009634.
- [22] VERMILLION S A, HSU F C, DORRELL R D, et al. Modified frailty index predicts postoperative outcomes in older gastrointestinal cancer patients [J]. *J Surg Oncol*, 2017, 115(8): 997-1003.
- [23] HO B, LEWIS A, PAZ I B. Laparoscopy can safely be performed in frail patients undergoing colon resection for cancer [J]. *Am Surg*, 2017, 83(10): 1179-1183.
- [24] ZHANG X, MENG X, CHEN Y, et al. The biology of aging and cancer: frailty, inflammation, and immunity [J]. *Cancer J*, 2017, 23(4): 201-205.
- [25] CHEN F F, ZHANG F Y, ZHOU X Y, et al. Role of frailty and nutritional status in predicting complications following total gastrectomy with D2 lymphadenectomy in patients with gastric cancer: a prospective study [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2016, 401(6): 813-822.
- [26] DE RUI M, VERONESE N, TREVISAN C, et al. Changes in frailty status and risk of depression: results from the progetto veneto anziani longitudinal study [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(2): 190-197.
- [27] WILLIAMS G R, DEAL A M, MUSS H B, et al. Frailty and skeletal muscle in older adults with cancer [J]. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(1): 68-73.
- [28] 郑松柏, 于普林, 张学云. 诊治老年患者时应注意的基本原则 [J]. *中华老年医学杂志*, 2022, 41(10): 1133-1136.
- [29] GARLA P, WAITZBERG D L, TESSER A. Nutritional therapy in gastrointestinal cancers [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2018, 47(1): 231-242.
- [30] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1): 11-48.
- [31] VERMILLION S A, JAMES A, DORRELL R D, et al. Preoperative exercise therapy for gastrointestinal cancer patients: a systematic review [J]. *Syst Rev*, 2018, 7(1): 103.
- [32] ANANTHAKRISHNAN A N, DONALDSON T, LASCH K, et al. Management of inflammatory bowel disease in the elderly patient: challenges and opportunities [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(6): 882-893.
- [33] SHIVASHANKAR R, TREMAINE W J, HARMSSEN W S, et al. Incidence and prevalence of crohn's disease and ulcerative colitis in olmsted county, minnesota from 1970 through 2010 [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(6): 857-863.
- [34] FAYE A S, WEN T, SOROUSH A, et al. Increasing prevalence of frailty and its association with readmission and mortality among hospitalized patients with IBD [J]. *Dig Dis Sci*, 2021, 66(12): 4178-4190.
- [35] KOCHAR B, CAI W, CAGAN A, et al. Frailty is independently associated with mortality in 11 001 patients with inflammatory bowel diseases [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(2): 311-318.
- [36] COLLERTON J, MARTIN-RUIZ C, DAVIES K, et al. Frailty and the role of inflammation, immunosenescence and cellular ageing in the very old: cross-sectional findings from the Newcastle 85 + Study [J]. *Mech Ageing Dev*, 2012, 133(6): 456-466.
- [37] GILBERT T, NEUBURGER J, KRAINDLER J, et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10132): 1775-1782.
- [38] ANANTHAKRISHNAN A N. Frailty in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2021, 17(6): 263-268.
- [39] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组, 中华医学会肠外与肠内营养学分会胃肠病与营养协作组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识(第二版) [J]. *中华炎性肠病杂志(中英文)*, 2018, 2(3): 154-172.