·综述·

老年人慢性疾病临床异质性的研究进展

马守原[1,2],王曙霞[3],朱平[3*]

(中国人民解放军总医院:[1]第二医学中心心血管内科,[2]国家老年疾病临床医学研究中心,[3]第二医学中心老年医学科,北京 100853)

【摘 要】 我国是世界上老年人口最多的国家,老年人慢性疾病高发,防治形势严峻。随着增龄变化,老年人经受生物学和社会学因素作用并不断累积,表现出高度异质性。同时,由于老年人慢性疾病具有病因复杂、发病机制不明确、临床表现多样和(或)不典型、多病共存、多重用药等特点,同一慢性疾病在不同老年个体呈现显著差异,具有临床异质性,这为疾病诊疗带来挑战。因此,针对老年慢性疾病,需要早期评估识别、个体化对待和精细化干预,以临床综合征的管理模式科学应对,以减少疾病带来的健康威胁,改善和维护功能状态,提高老年人生活质量。

【关键词】 老年人;慢性疾病;异质性;综合征

【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.09.152

Progress on clinical heterogeneity of chronic diseases in the elderly

Ma Shouyuan[1,2], Wang Shuxia[3], Zhu Ping[3*]

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

【Abstract】 China has the largest aging population in the world, and also is challenged by the prevention and treatment of chronic diseases in the elderly due to the highest incidence. As aging, the elderly exhibit robustly heterogeneity which is attributed to accumulating biological and sociological factors. Meanwhile, chronic diseases in the elderly are clinically characterized by complicated causes, unclear pathogenesis, diverse and/or atypical clinical features, comorbidity and polypharmacy, and these characteristics lead to markedly clinical heterogeneity, which brings challenges to the diagnosis and treatment of chronic diseases. Therefore, for chronic diseases in the elderly, clinicians should make early assessment and identification, give individualized and detailed intervention, and manage the diseases with a mode of scientific management of clinical syndrome, in order to reduce the threats to health caused by the diseases, improve and maintain physical function, and improve life quality of the elderly.

【Key words】 aged; chronic diseases; heterogeneity; syndrome

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China (2020YFC2008900).

Corresponding author: Zhu Ping, E-mail: zhuping301@139.com

我国已步入老龄化,并进入快速发展阶段,各种慢性疾病高发,对老年健康带来严峻挑战[1,2]。老年慢性疾病多病共存、多危并存、多重用药、多器官受累和多临床表现一体,亟需科学、有效、可行的预防、诊疗和保健体系应对。由于临床异质性的存在,老年人慢性疾病治疗矛盾多,管理复杂,成为防治的阻碍。

“异质性”与“同质”相对,表示同一类事物内部存在不均匀性。医学中的异质性多指临床异质性,具体是指同一种疾病在不同患者、不同病程、不同部位表现出的差异,如肿瘤异质性[3]。老年人本身在年龄、性别、教育水平、社会地位和健康状况等方面存在显著差异,老年人慢性疾病也表现出高度异质性[4]。这种临床异质性导致老年患者症状不典型、特异性差、疗效和预后差异大等,增加了诊疗难度。因此,需要重视老年人慢性疾病的临床异质性,加强个体化精细诊疗,促进良好转归;必要时应转换临床思路,从临床综合征入手全面综合管理。目前,国内外针对老年人慢性疾病临床异质性的详细归纳和深入探讨较少,本文就现有的研究进展进行综述。

收稿日期:2024-11-17;**接受日期**:2024-12-11

基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008900)

通信作者:朱平,E-mail:zhuping301@139.com

1 老年人慢性疾病临床异质性

1.1 老年人异质性现象及原因

异质性指群体中的个体在某些方面不均一，提示具有不同的特征、需求和解决方法。从概念上讲，按年龄标准归类，老年人是同质化群体，但老年人的异质性却客观存在[5,6]。人的一生经受各种生物学和社会学因素作用，动态演变并不断累积叠加，到达老年阶段时表现出巨大的差异，包括健康、衰老和疾病状态即老年人异质性现象。因此，增龄（或衰老）既是自然规律、普遍现象，又呈现出多样性[7]。

过去，老年医学的研究聚焦于“平均”，力求反映大部分老年人状况。但一个人的生命历程并不是按照“标准剧本”发展，而是呈现多样性，一味利用平均值评估会增加对老年人年龄的刻板印象，影响方法学甚至政策的制定[8]。受年龄限制，很多临床试验不包括老年人[9]，特别是 80 岁及以上的人群，基于此类临床试验的指南在指导老年人疾病诊疗时则缺乏循证证据。现在，老年人异质性逐渐受到关注，越来越多的临床研究纳入了老年人（包括高龄老年人），如临床高血压领域，强化降压的理念慢慢地被更多医师和老年患者接受。2015 年，里程碑式的收缩压干预试验（systolic blood pressure intervention trial，SPRINT）因强化降压获益而引发高度关注，该研究纳入≥50 岁的研究对象，拟招募≥75 岁人群占比超过 25%，最终纳入比例为 28%，这部分人群平均年龄 79.9 岁，他们与整体研究对象（平均 67.9 岁）获益一致[10]。2021 年，老年高血压人群血压干预策略（strategy of blood pressure intervention in the elderly hypertensive patients，STEP）研究以≥60 岁的高血压患者为研究对象，70～80 岁人群占比 24%，提示老年患者强化降压可使心脑血管获益，进一步证实了 SPRINT 研究的主要结论[11]。在此之前的 2008 年，全部纳入≥80 岁的高龄老年高血压试验（hypertension in the very elderly trial，HYVET）研究结果直接改变了高血压临床指南[12]。虽然现在越来越多的循证证据显示老年人可获益于强化降压，但老年人本身具有高度异质性，并不等同所有老年人都要追求强化降压，因此制定降压方案时应对衰弱、共病、多重用药和认知障碍等综合考量。综上，老年人具有高度异质性，既要考虑共性也要重视异质性，不能将老年人“一刀切”，否则将可能导致缺乏针对性的管理措施。

1.2 慢性疾病的临床异质性

近年来，异质性概念在临床医学领域正逐渐受到重视。临床异质性主要针对疾病，指同一种疾病在不同个体或不同部位可出现不同的临床表现或病理特点。如具有相同病理生理机制的冠心病，有的患者表现为急性心肌梗死，有的表现为不稳定型心绞痛，更有甚者直接猝死。老年人冠心病发病情况可能与普通成年人不一样，并且衰弱的老年人个体与非衰弱的老年人个体冠心病发作也可能不一样。我国半数以上老年人患有各种慢性疾病，医疗负担重，家庭和社会压力大[13]。影响老年人慢性疾病共存的危险因素众多，如遗传、年龄、人口学、一般健康状况、生活方式、环境、社会地位、医疗条件等，导致老年人慢性疾病表现各异，具有高度的临床异质性。

2 老年人慢性疾病临床异质性的意义

老年人年龄、生理功能、合并症和患病严重程度等方面的显著差异在一定程度上解释了异质性的原因[6]。由于老年人慢性疾病多发，病因和机制复杂，诊疗和预后差异明显，与影响老年人异质性的各种因素叠加，导致慢性疾病临床异质性极强，为临床实践带来诸多困难。因此，需加强识别老年人慢性疾病异质性，避免忽视非特异性和非典型症状，真正做到“一人一方、一人一案”。近年来，老年常见的慢性疾病如心力衰竭、糖尿病、阿尔茨海默病等，无论在临床研究方面还是指南共识方面均强调了临床异质性的重要性，更贴近于临床。

2.1 老年射血分数保留的心力衰竭异质性

射血分数保留的心力衰竭（heart failure with preserved ejection fraction，HFpEF）在老年人群中高发，常合并肥胖、高血压、糖尿病、房颤和慢性肾病等。HFpEF 发病机制复杂，包括系统性炎症、利钠肽不足、神经内分泌激活、代谢异常等，导致 HFpEF 成为一组高度异质性的疾病，其治疗和管理方案都不同于射血分数降低的心力衰竭[14]。HFpEF 异质性大，病因、发病机制和病理生理改变复杂多样，缺乏特异性的临床表现，各指南或临床实践推荐的诊疗也存在较大差异，因此，需提高认识，对 HFpEF 的危险因素和病因进行针对性干预和管理，尤其还要注意老年人多病共存的问题[15]，综合管理 HFpEF。

2.2 老年糖尿病异质性

我国老年糖尿病患者数量居世界首位，仍呈上升趋势[16]。老年糖尿病具有多种病因和病理、症状不典型、并发症多、低血糖风险高、多病共存、多重用药及依从性差等特点，因此临床异质性强。低血糖是常见的急性并发症，严重者可危及生命。由于老年人异质性大，目前我国缺乏老年糖尿病患者相关的低血糖研究资料，这部分患者低血糖发生率情况不详，因此老年糖尿病患者在目标制定、诊疗措施和药物选择等需要采取分层和高度个体化的针对性管理[17]。

2.3 老年阿尔茨海默病异质性

痴呆已成为老年人的常见病,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)痴呆占比60%~80%,导致老年人失能甚至死亡。据预测,2030年我国将有2 160万AD患者,社会负担巨大[18]。目前,AD尚无科学有效的治疗方法,并且老年AD还存在异质性,进一步增加了诊疗困难。AD与衰老密切相关,病程漫长,影响因素复杂多样,此外其病因和发病机制不明,个体间差异明显,导致临床异质性强。针对某一共性机制或干预靶点的单一治疗无法覆盖所有老年患者,将这种慢性复杂疾病简单地归结为大脑局部的问题,并不一定能全面反映AD发病的真实面貌[19]。因此,针对老年AD临床异质性,需要多学科团队协作管理,做到早防、早诊及早治。

3 以综合征管理模式应对老年人慢性疾病异质性

老年人慢性疾病存在高度异质性,无法按照一套指南或标准精准诊疗。常见的慢性疾病如HFpEF、糖尿病和AD等在病因、危险因素、发病机制、病理特点和临床表现等诸多方面具有异质性,因此对待老年慢性疾病患者,不能简单地认为是单一疾病,而需按照老年综合征(geriatric syndromes,GS)的特点妥善管理。

3.1 老年综合征的概念

不同于疾病的定义,综合征多指发病原因或机制不明,常伴随一组症候群。老年医学领域提出了GS的概念,指发生在老年阶段,由躯体疾病、心理、社会和环境等多种因素累加造成的一组症候群,包括衰弱、跌倒、肌少症、营养不良、失禁、认知功能下降、抑郁情绪等[20],目前国内外对GS的定义仍有争议[21,22]。

GS的存在导致老年慢性疾病患者的诊疗复杂化,并且与临床异质性相互交织影响,因此需做好GS评估,这也是认识和管理慢性疾病异质性的重要举措。目前GS评估工具主要包括单个综合征的评估量表,如针对跌倒的莫尔斯跌倒评估量表(Morse fall scale, MFS),针对谵妄的谵妄评定量表(confusion assessment method-severity,CAM-S),针对衰弱的衰弱筛查量表(fatigue,resistance,ambulation,illness and loss of weight index,FRAIL),针对慢性疼痛的修订版Wong-Banker面部表情量表(WongBaker faces pain scale revision,FPSR),针对认知障碍的简易智能状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)等。国内GS评估起步较晚,评估工具大多自国外引进,因此缺乏适合我国老年人群特点的量表和工具,此外系统性评估多个综合征的整体评估工具较少,老年综合评估(comprehensive geriatric assessment,CGA)可能是比较成熟的方法。GS评估和CGA是老年医学领域紧密关联的概念,都是老年医学工作的重要内容,应加强认识,熟练掌握,科学地应用在老年人慢性疾病异质性的管理中[23]。

3.2 综合征管理模式探讨

3.2.1 评估是一切措施的前提 由于临床异质性的存在,老年人慢性疾病管理具有复杂性和多样性,并受限于传统的单一疾病诊疗模式。这种临床异质性的原因、危险因素、临床危害等与GS具有共性,因此运用GS评估和CGA是应对老年人慢性疾病临床异质性的重要前提,以明确慢性疾病患者一般医疗状况以及躯体、心理、社会和生活质量等多维度功能,从而能精准识别慢性疾病异质性,进行针对性干预[24]。

3.2.2 防治症状,改善功能 综合征多是症候群,不同的患者可能并发的症状数量不同,且易影响生活质量。因此,除了疾病病因的诊疗管理,综合征的治疗重点还在于症状的防治。(1)个体化。异质性本质就是差异,患者的病因、症状和体征存在差异,治疗措施就会不同,这会影响预后和转归。虽然目前的临床实践强调循证医学,但老年人,尤其是高龄老年人,在很多临床研究中的代表性不足,即使部分研究纳入了老年人,也是健康状况较好的部分人群,因此没有足够的证据可以指导临床,必须针对性治疗,个体化管理。(2)精细化。老年人由于自身生理特点,机体和外界环境的细小变化就可能会导致疾病恶化,如感染可诱发老年人多器官功能衰竭,在我国最常见的诱因是肺部感染,早期上呼吸道感染识别不够、控制不佳可迁延成肺炎,在肺炎激发及多病共存、多重用药等影响下,短时间内可能诱发心力衰竭、肾功能衰竭或肝功能衰竭,危及生命。因此,无论在家庭、医养机构还是医院,必须对老年人进行精细化护理和诊疗,避免患者病情进展恶化。(3)促进功能改善。老年人患病极易影响器官功能状态,导致生活质量明显下降。综合征是各种症状的复杂叠加,增加了老年人主观不适和不良预后风险。精准识别、个体化治疗及精细化管理的最终目的是促进老年人的功能改善,以提高生存质量,节约医疗资源。

3.2.3 推广应用 目前疾病分诊越来越细,特别是在大型医院和专科医院中,科室越来越多,亚专业越来越强,却忽视了老年患者"全人"功能。如今,国家对于老年医学十分重视,要求一定级别的医院必须设置老年医学科,这体现了传统医疗模式的转变,但医务人员对老年人慢性疾病、共病及GS重视程度还不够,缺乏早期识别慢性疾病异质性的能力,从而错失及时、准确干预的时机。CGA内容繁多,分类细致,如何有效推动CGA在专业医疗机构中

落地生根,成为临床工作的有利抓手,需把握以下几个方面。(1)健全 GCA 体系,加强医务人员培训,提高其对慢性疾病异质性的认识以及运用 GS 评估和 CGA 的意识,在重视老年人慢性疾病基础上全面管理综合征,避免机械地标准化施方。(2)充分调动医务人员积极性,老年患者生理和心理均具有异质性特点,应特殊对待,多学科团结协作,做好评估和干预工作。(3)在医养体系中推广应用,将老年人慢性疾病临床异质性管理和 GS、CGA 结合起来,纳入到医院、养老机构、社区卫生服务中心的诊疗模式中,从而实现早期识别风险、早期干预病情及改善功能预后的目标。

4 小结

我国的人口老龄化形势带来老年人慢性疾病防治的巨大挑战。老年人受生理、社会和外界环境影响,本身具有异质性,同时老年人慢性疾病又在病因、发病机制、临床表现等方面存在复杂多样的临床特点,因此老年人慢性疾病的临床异质性极强,从而缺乏科学、有效的临床诊疗实践方法。为了更全面地评估老年人慢性疾病风险并进行精细化干预,建议初期即结合 GS 开展 CGA,鼓励以老年医学科为主导的多学科协作并按临床综合征的模式综合管理,从而实现对老年人慢性疾病的个体化诊疗和精细化管理。此外,还需加强专业人员培训和推广应用,全面应对慢性疾病临床异质性,最终促进老年人生理功能恢复和生活质量提高。年龄不应成为干预疾病的阻碍,未来对于老年人多病共存的指导还需基于国内外高质量的循证证据,总结适合我国老年人包括高龄老年人的科学经验,全力聚焦慢性疾病防治科技前沿,在全球慢性疾病防控中提供中国方案、贡献中国智慧。

【参考文献】

[1] 范利. 重视老年健康管理应对老龄化挑战[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(1): 1-4.DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.01.001.

[2] 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.

[3] O'connor JP, Rose CJ, Waterton JC, *et al*. Imaging intratumor heterogeneity: role in therapy response, resistance, and clinical outcome[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(2): 249-257.DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0990.

[4] Muller M, Smulders YM, De Leeuw PW, *et al*. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for frailty? [J]. Hypertension, 2014, 63(3): 433-441.DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00911.

[5] Ibanez A, Maito M, Botero-Rodriguez F, *et al*. Healthy aging meta-analyses and scoping review of risk factors across Latin America reveal large heterogeneity and weak predictive models[J]. Nat Aging, 2024, 4(8): 1153-1165.DOI: 10.1038/s43587-024-00648-6.

[6] Gray LK, Smyth KA, Palmer RM, *et al*. Heterogeneity in older people: examining physiologic failure, age, and comorbidity[J]. J Am Geriatr Soc, 2002, 50(12): 1955-1961.DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50606.x.

[7] *Anon*. Risk factors related to population diversity and disparity determine healthy aging[J]. Nat Med, 2023, 29(9): 2183-2184.DOI: 10.1038/s41591-023-02531-0.

[8] Light JM, Grigsby JS, Bligh MC. Aging and heterogeneity: genetics, social structure, and personality[J]. Gerontologist, 1996, 36(2): 165-173.DOI: 10.1093/geront/36.2.165.

[9] Stueger A, Joerger M, De Nys K. Geriatric evaluation methods in oncology and their use in clinical studies: a systematic literature review[J]. J Geriatr Oncol, 2024, 15(3): 101684.DOI: 10.1016/j.jgo.2023.101684.

[10] Group SR, Wright JT Jr, Williamson JD, *et al*. A randomized trial of intensive *versus* standard blood-pressure control[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2103-2116. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939.

[11] Maggiani GSG, Bo M. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension[J]. N Engl J Med, 2021, 385(27): 2590.DOI: 10.1056/NEJMc2117463.

[12] Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, *et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. N Engl J Med, 2008, 358(18): 1887-1898.DOI: 10.1056/NEJMoa0801369.

[13] 杨庭树. 我国医养结合现状与思考[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(1): 1-4.DOI: 10.3969/.issn.1674-3245.2017.01.001.

[14] Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 263-271.DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

[15] 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识制定工作组. 射血分数保留的心力衰竭诊断与治疗中国专家共识 2023[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(4): 375-393.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.04.001.

[16] Sinclair A, Saeedi P, Kaundal A, *et al*. Diabetes and global ageing among 65-99-year-old adults: findings from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 162: 108078.DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108078.

[17] 国家老年医学中心, 中华医学会老年医学分会, 中国老年保健协会糖尿病专业委员会. 中国老年糖尿病诊疗指南(2024版)[J]. 协和医学杂志, 2024, 15(4): 771-800.DOI: 10.12290/xhyxzz.2024-0347.

[18] Wang YQ, Jia RX, Liang JH, *et al*. Dementia in China (2015-2050) estimated using the 1% population sampling survey in 2015[J]. Geriatr Gerontol Int, 2019, 19(11): 1096-1100.DOI: 10.1111/ggi.13778.

[19] 林璐, 马辛, 王刚, 等. 中国阿尔茨海默病早期预防指南(2024)[J]. 阿尔茨海默病及相关病杂志, 2024, 7(3): 168-175.DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2024.03.002.

[20] 杨一帆, 石小天, 马清. 常见老年综合征对血液透析患者不良预后的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2024, 43(3): 406-409.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2024.03.025.

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

[22] Chen T, Dredze M, Weiner JP, *et al*. Identifying vulnerable older adult populations by contextualizing geriatric syndrome information in clinical notes of electronic health records[J]. J Am Med Inform Assoc, 2019, 26(8-9): 787-795.DOI: 10.1093/jamia/ocz093.

[23] 李小鹰. 老年综合征评估在老年重症心脏急症患者中的应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26(1): 1-4.DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2024.01.001.

[24] Quinn TJ, McArthur K, Ellis G, *et al*. Functional assessment in older people[J]. BMJ, 2011, 343: d4681.DOI: 10.1136/bmj.d4681.

(编辑: 郑真真)