

• 综 述 •

衰弱对老年肿瘤患者的不良影响及干预研究进展

李欢欢¹, 刘祥敏², 王艳梅¹

A literature review on adverse effects of frailty on elderly tumor patients and interventions Li Huanhuan, Liu Xiangmin, Wang Yanmei

摘要:衰弱对老年肿瘤患者有诸多不良影响,包括增加死亡率、术后并发症发生率、放化疗不良反应,降低治疗耐受性,使患者认知能力下降等。干预措施包括营养支持、运动锻炼、多重用药和共病管理、基于老年综合评估的多学科干预等。建议临床医护人员针对衰弱的相关因素,以循证及多学科合作为基础,开展适合我国特点的老年肿瘤衰弱患者的护理干预与管理。

关键词:老年人; 肿瘤; 衰弱; 不良结局; 营养干预; 多重用药; 共病; 老年综合评估

中图分类号:R473.73 **文献标识码:**A **DOI:**10.3870/j.issn.1001-4152.2020.20.098

衰弱是指老年人由于个体脆性增加,保持自我内在平衡能力下降,表现为机体储备能力、调节能力、抵御能力下降,对一系列不良健康结局的易感性增加^[1-2]。衰弱在老年肿瘤人群中的发生率为6%~86%,中位发生率为42%^[2],可导致老年肿瘤患者不良结局增加(如增加治疗毒性、死亡风险等),严重影响老年肿瘤患者的生存质量^[3-4]。针对衰弱进行干预能有效改善老年肿瘤患者预后^[5]。本文就衰弱对老年肿瘤患者不良结局的影响,以及目前国内外干预措施的研究进展进行综述,以期为我国老年肿瘤人群衰弱研究,及医护人员开展相关治疗与护理提供参考。

1 衰弱对老年肿瘤患者不良结局的影响

1.1 死亡率增加 衰弱是老年肿瘤手术、化疗患者死亡的独立预测因子,可增加死亡风险,增加全因死亡率、30 d、60 d、90 d、1年等死亡率^[6-8]。Nieman等^[9]研究显示,衰弱是头颈部肿瘤住院患者死亡的独立预测因子。Konstantinidis等^[10]发现衰弱是唯一与行细胞减灭术后腹腔热灌注化疗肿瘤患者死亡率有关的因素,对死亡率具有强预测作用。Wang等^[6]回顾年龄≥60岁接受一期化疗的原发性肺癌患者,结果显示平均随访3.9年后,衰弱患者全因死亡风险增加2.13倍。Orum等^[11]的研究结果证明,在结直肠癌、上消化道癌、头颈部癌症中,衰弱患者90 d死亡风险高,是脆弱患者的3.5倍。

1.2 术后并发症发生增加 衰弱是老年肿瘤患者术后并发症的预测指标,对肿瘤患者术前治疗与护理风险评估具有非常重要的指导作用^[12]。Okabe等^[13]的研究显示,在结直肠癌患者中,衰弱患者发生严重并发症的风险是非衰弱患者的3.42倍。Nieman等^[9]

研究发现,头颈部癌术后,衰弱患者发生术后急性并发症和术后外科并发症的风险分别是非衰弱患者的3.9倍和2.0倍。与王强等^[14]研究结果类似。

1.3 放化疗不良反应增加 衰弱可预测放化疗毒性,也可增加放化疗不良反应。Ruiz等^[3]采用Fried衰弱指数(Fried Frailty Index, FFI)对接受姑息化疗的非小细胞肺癌患者进行评估,结果表明在第一个化疗周期中,衰弱指数≥3分的患者与化疗不良反应风险增加独立相关。Runzer-Colmenares等^[15]使用老人衰弱调查问卷(Vulnerable Elders Survey, VES-13)、老年评估8项问卷(Geriatric-8, G-8)和衰弱表型(Frailty Phenotype, FP)评估衰弱,结果显示与无衰弱患者比较,衰弱患者表现出更严重的放疗毒性。Wang等^[6]采用基于44个实验室指标的衰弱指数评估患者衰弱,研究显示60岁以上肺癌患者的化疗不良反应和感染均与衰弱有关($OR = 3.58, 95\% CI 1.55 \sim 8.26$)。而Baitar等^[16]对85例平均年龄为76岁的肿瘤患者采用G-8问卷和格罗宁根虚弱指数(Groningen Frailty Index, GFI)评估衰弱,结果显示衰弱不能预测短期严重化疗不良反应。由于不同评估工具识别衰弱能力有差异,哪种工具最能有效预测放化疗不良反应,目前暂未见统一。

1.4 治疗耐受性降低 衰弱可降低肿瘤患者治疗耐受性,导致患者治疗量减少或治疗终止。Clough-Gorr等^[17]证明乳腺癌患者治疗耐受性与年龄无关,而衰弱的各维度均影响治疗耐受性。Spyropoulou等^[18]研究结果显示, $VES-13 > 3$ 分的老年肿瘤患者放疗不能完成情况是无衰弱患者的2.14倍,衰弱患者放疗耐受性低。Hay等^[19]对化疗的研究也有类似发现。

1.5 认知下降 衰弱与认知之间存在相关关系,相互影响。Fielder等^[20]对36只小鼠进行刺激,发现衰弱可导致认知能力下降。这一结果在人体观察中得以验证。Magnuson等^[21]采用队列研究,对50岁以

作者单位:1. 中国医科大学护理学院(辽宁 沈阳,110122);2. 四川大学华西医院
李欢欢:女,硕士在读,护师
通信作者:王艳梅,1019256371@qq.com
收稿:2020-05-19;修回:2020-07-12

上乳腺癌患者的衰弱与认知进行纵向研究,结果显示,主观认知、客观注意力和记忆力的下降均与衰弱有关。

1.6 生存期缩短 衰弱会影响肿瘤手术、放化疗患者的长期和短期生存期。Kumar 等^[22]对 535 例卵巢癌患者采用衰弱指数进行评估,结果发现衰弱组比无衰弱组生存期短(前者 26.5 个月,后者 44.9 个月)。与 Wang 等^[6]研究结果类似。Guerard 等^[23]的结果显示健康患者的 5 年生存率为 72%,衰弱前期患者为 58%,衰弱患者为 34%。

1.7 其他 除上述影响外,衰弱还可降低肿瘤患者生存质量^[24],增加患者住院时间、费用和再入院率^[25];以及增加肿瘤患者出院后入住护理之家、康复机构的可能性^[26]。

2 老年肿瘤患者衰弱的护理干预

2.1 营养支持干预 肿瘤本身对机体的损耗、衰弱患者生理储备下降、放化疗引起的不良反应(如恶心、呕吐、食欲不振等)等导致肿瘤衰弱患者体质量下降、营养不良(主要特征为低肌肉质量)。低肌肉质量是癌症不良预后的独立指标,越来越多的研究认为维持肌肉质量是癌症治疗的主要目标之一^[27-28]。在带瘤生存状态下,蛋白质转化率升高,氨基酸(如谷氨酰胺、精氨酸、半胱氨酸)成为必备条件,饮食摄入不合理可降低骨骼肌内氨基酸的储备,影响肌肉质量^[29]。欧洲营养与代谢学会推荐口服营养补充为首选,能量摄入为 104.65~125.57 kJ/(kg·d),蛋白质最低摄入为 1.0 g/(kg·d),靶向补充为 1.2~2.0 g/(kg·d)^[30],根据营养状况、体力活动、疾病情况和耐受性单独调整。Achilli 等^[31]将 175 例结直肠癌患者分为两组,一组给予常规护理,另一组给予口服免疫营养(包括精氨酸、 ω -3 脂肪酸等)干预,结果显示,两组住院时间差异无统计学意义($P=0.38$),但接受术前免疫营养的患者,术后并发症及感染率降低($OR=0.31, 95\%CI 0.10\sim0.94, P=0.04$),术后恢复时间缩短($P=0.04$),抗生素需求减少($OR=0.19, 95\%CI 0.06\sim0.64, P=0.01$)。

2.2 运动锻炼干预 除了充足的营养外,运动锻炼可以加强老年肿瘤衰弱患者机体代谢能力,增强肌肉力量,改善炎症反应,改善氧化应激,促进细胞修复等^[32]。美国运动医学会推荐衰弱老年人采用运动处方(有氧运动、阻力运动、平衡和柔韧性训练)^[33]。Huang 等^[5]将中国台北 95 例乳腺癌化疗患者分为三组,均采用埃德蒙量表评估衰弱,对照组给予常规护理,非运动气功组给予放松和冥想呼吸训练,运动气功组给予太极锻炼,结果显示化疗后 1 个月,运动气功组衰弱得分低于对照组;化疗后 3 个月,非运动气功组衰弱得分同样低于对照组,干预组衰弱得到改善。目前运动锻炼干预证明能有效改善老年肿瘤患者的衰弱及衰弱相关因

素,但长期效果尚不确定。

2.3 多重用药和共病管理 在抗肿瘤联合治疗过程中,老年肿瘤患者接受的药物种类和数量多,造成多重用药,其不合理用药使患者不良风险超过预期获益,衰弱患者面临的风险更大,严重影响患者的治疗效果及生存质量。NCCN 癌症治疗指南^[34]中指出需定期评估癌症患者用药。Saarelainen 等^[35]报道,肿瘤患者不合理用药高达 41%,衰弱患者不合理用药是无衰弱患者的 3.05 倍($OR=3.05, 95\%CI 1.18\sim7.87$)。老年人存在的共病数越多,发生不适当用药的可能性越大^[36]。因此加强肿瘤患者共病和多重用药的管理成为必然。Nipp 等^[37]采用随机对照研究观察药物咨询干预对老年肿瘤化疗患者不合理用药的效果,结果显示两组不恰当用药无统计学差异,但干预组潜在不恰当用药降低。目前我国潜在不恰当用药的相关研究相对较少,因此,结合我国医疗文化背景,借鉴国外经验,开展多重用药和共病管理值得进一步探索。

2.4 基于老年综合评估(Comprehensive Geriatric Assessment, CGA)的多学科干预 CGA 是指采用多学科多领域,从全面医疗、躯体功能、心理及环境等多维度评估,制定和启动以保护老年人生命健康和功能状态为目的的治疗、康复、照护、随访计划^[38-39],可识别肿瘤患者衰弱,挖掘患者潜在健康问题,提供针对性护理。Orum 等^[40]将 714 例老年肿瘤患者分为两组,一组采用常规评估与护理,另一组采用 CGA 识别衰弱,并根据 CGA 评估结果给予针对性干预,结果显示 CGA 组肿瘤患者短期死亡率降低($OR=0.63, 95\%CI 0.43\sim0.91$)。虽然 CGA 能有效发现并针对性改善老年肿瘤衰弱患者健康问题,但使用过程非常耗时,在我国推广应用受限。

2.5 其他 杨继平等^[41]的研究显示,应用结构化低体温干预方案能有效维持老年肠癌衰弱患者术中生命体征平稳、降低相关并发症的发生。

综上所述,在老年肿瘤人群中,衰弱被证明既有预测不良结局发生的作用,还可造成多种不良结局的发生。通过识别老年肿瘤患者的衰弱,患者治疗效益和风险比可得到最优化,有助于为患者提供最佳治疗方案,制定针对性护理计划,从而减少或降低肿瘤患者不良结局的发生及其风险,最终提高老年肿瘤患者生存质量。但不同评估工具适用的环境、人群、评估所需时间以及自身属性的不同,哪种评估工具最能有效识别肿瘤患者衰弱,最能反映衰弱与老年肿瘤患者不良结局的关系,暂未见统一。同时,尽管有多种干预措施已被开展,但其推广性值得进一步验证。我国关于衰弱与老年肿瘤的研究仍处于起步阶段,尤其需要结合我国文化背景,确定衰弱的标准化定义和最佳分界点,开发与验证本土化评估工具,调查衰弱对老

年肿瘤患者不良结局的短期和长期影响,评价不同衰弱评估方法对我国老年肿瘤人群不良影响的预测能力,比较各衰弱维度对老年肿瘤患者的影响力,验证衰弱对老年肿瘤患者护理风险评估的作用,进一步研究衰弱对肿瘤患者的护理价值;从而针对衰弱及衰弱的相关因素,结合交叉学科,如医学、工学、心理学、卫生经济学、信息科学等,关注长短期效果,以循证为基础,开展适合我国特点的老年肿瘤衰弱患者的护理干预与管理。

参考文献:

- [1] 郭桂芳. 衰弱:老年人健康管理的新角度[J]. 中国社会工作, 2018(14):26-27.
- [2] Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6):1091-1101.
- [3] Ruiz J, Miller A A, Tooze J A, et al. Frailty assessment predicts toxicity during first cycle chemotherapy for advanced lung cancer regardless of chronologic age[J]. *J Geriatr Oncol*, 2019, 10(1):48-54.
- [4] Han B, Li Q, Chen X. Frailty and postoperative complications in older Chinese adults undergoing major thoracic and abdominal surgery[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14: 947-957.
- [5] Huang S M, Tseng L M, Chien L Y, et al. Effects of non-sporting and sporting qigong on frailty and quality of life among breast cancer patients receiving chemotherapy[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2016, 21:257-265.
- [6] Wang Y T, Zhang R, Shen Y J, et al. Prediction of chemotherapy adverse reactions and mortality in older patients with primary lung cancer through frailty index based on routine laboratory data[J]. *Clin Interv Aging*, 2019, 14:1187-1197.
- [7] Conroy S P, Bardsley M, Smith P, et al. Comprehensive geriatric assessment for frail older people in acute hospitals: the HoW-CGA mixed-methods study[J]. *Health Serv Deliv Res*, 2019, 7(5):1-171.
- [8] Schulkes K J G, Souwer E T D, Van Elden L J R, et al. Prognostic value of Geriatric 8 and identification of seniors at risk for hospitalized patients screening tools for patients with lung cancer[J]. *Clin Lung Cancer*, 2017, 18(6):660-666.
- [9] Nieman C L, Pitman K T, Tufaro A P, et al. The effect of frailty on short-term outcomes after head and neck cancer surgery[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(1):102-110.
- [10] Konstantinidis I T, Chouliaras K, Levine E A, et al. Frailty correlates with postoperative mortality and major morbidity after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(13):3825-3830.
- [11] Orum M, Gregersen M, Jensen K, et al. Frailty status but not age predicts complications in elderly cancer patients: a follow-up study[J]. *Acta Oncol*, 2018, 57(11): 1458-1466.
- [12] 应巧燕, 刘华平, 郭欣颖, 等. 老年人衰弱筛查和评估的证据总结[J]. *护理学杂志*, 2017, 32(1):95-98.
- [13] Okabe H, Ohsaki T, Ogawa K, et al. Frailty predicts severe postoperative complications after elective colorectal surgery[J]. *Am J Surg*, 2019, 217(4):677-681.
- [14] 王强, 钟秉政, 曹杰. 改良衰弱指数在预测老年腹腔镜结直肠癌手术患者术后并发症中的应用[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(12):1975-1978, 1983.
- [15] Runzer-Colmenares F M, Urrunaga-Pastor D, Aguirre L G, et al. Frailty and vulnerability as predictors of radio-toxicity in older adults: a longitudinal study in Peru[J]. *Med Clin*, 2017, 149(8):325-330.
- [16] Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, et al. Geriatric screening results and the association with severe treatment toxicity after the first cycle of (radio) chemotherapy[J]. *J Geriatr Oncol*, 2014, 5(2):179-184.
- [17] Clough-Gorr K M, Stuck A E, Thwin S S, et al. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(3):380-386.
- [18] Spyropoulou D, Pallis A G, Leotsinidis M, et al. Completion of radiotherapy is associated with the Vulnerable Elders Survey-13 score in elderly patients with cancer[J]. *J Geriatr Oncol*, 2014, 5(1):20-25.
- [19] Hay C M, Donovan H S, Campbell G B, et al. Chemotherapy in older adult gynecologic oncology patients: can a phenotypic frailty score predict tolerance? [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 152(2):304-309.
- [20] Fielder E, Weigand M, Agneessens J, et al. Sublethal whole-body irradiation causes progressive premature frailty in mice[J]. *Mech Ageing Dev*, 2019, 180:63-69.
- [21] Magnuson A, Lei L, Gilmore N, et al. Longitudinal relationship between frailty and cognition in patients 50 years and older with breast cancer[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(5):928-936.
- [22] Kumar A, Langstraat C L, Dejong S R, et al. Functional not chronologic age: frailty index predicts outcomes in advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(1):104-109.
- [23] Guerard E J, Deal A M, Chang Y, et al. Frailty index developed from a cancer-specific geriatric assessment and the association with mortality among older adults with cancer[J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2017, 15(7):894-902.
- [24] De Arruda F N, Oonk M H M, Mourits M J E, et al. Determinants of health-related quality of life in elderly ovarian cancer patients: The role of frailty and dependence[J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 153(3):610-615.
- [25] Woldu S L, Sanli O, Clinton T N, et al. Validating the predictors of outcomes after radical cystectomy for bladder cancer[J]. *Cancer*, 2019, 125(2):223-231.

- [26] Pearl J A, Patil D, Filson C P, et al. Patient frailty and discharge disposition following radical cystectomy[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(4): E615-E621.
- [27] Zwart A T, van Der Hoorn A, Van Ooijen P M A, et al. CT-measured skeletal muscle mass used to assess frailty in patients with head and neck cancer[J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019, 10(5): 1060-1069.
- [28] Zakaria H M, Llaniguez J T, Telemi E, et al. Sarcopenia predicts overall survival in patients with lung, breast, prostate, or myeloma spine metastases undergoing stereotactic body radiation therapy (SBRT), independent of histology[J]. Neurosurgery, 2019, 86(5): 705-716.
- [29] Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition[J]. Clin Nutr, 2017, 36(5): 1187-1196.
- [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] Achilli P, Mazzola M, Bertoglio C L, et al. Preoperative immunonutrition in frail patients with colorectal cancer: an intervention to improve postoperative outcomes[J]. Int J Colorectal Dis, 2020, 35(1): 19-27.
- [32] Gomes M J, Martinez P F, Pagan L U, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise[J]. Oncotarget, 2017, 8(12): 20428-20440.
- [33] Nelson M E, Rejeski W J, Blair S N, et al. Physical activity and public health in older adults-recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association[J]. Circulation, 2007, 116(9): 1094-1105.
- [34] National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: older adult oncology[EB/OL]. (2016) [2019-01-05]. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf.
- [35] Saarelainen L K, Turner J P, Shakib S, et al. Potentially inappropriate medication use in older people with cancer: prevalence and correlates[J]. J Geriatr Oncol, 2014, 5(4): 439-446.
- [36] Morio K, Maeda I, Yokota I, et al. Risk factors for polypharmacy in elderly patients with cancer pain[J]. Am J Hosp Palliat Med, 2019, 36(7): 598-602.
- [37] Nipp R D, Ruddy M, Fuh C X, et al. Pilot randomized trial of a pharmacy intervention for older adults with cancer[J]. Oncologist, 2019, 24(2): 211-218.
- [38] Wieland D, Hirth V. Comprehensive geriatric assessment[J]. Cancer Control, 2003, 10(6): 454-462.
- [39] 李苗苗, 王青, 马玉霞, 等. 基于快速筛查的老年综合评估指标体系构建[J]. 护理学杂志, 2019, 34(24): 80-83.
- [40] Orum M, Jensen K, Gregersen M, et al. Impact of comprehensive geriatric assessment on short-term mortality in older patients with cancer—a follow-up study[J]. Eur J Cancer, 2019, 116: 27-34.
- [41] 杨继平, 石泽亚, 周毅峰, 等. 结构化低体温干预方案在老年肠癌衰弱患者术中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2019, 25(10): 1200-1204.

(本文编辑 赵梅珍)

(上接第 91 页)

- [21] Ulbrecht J S, Hurley T, Mauger D T, et al. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the care FUL prevention multicenter randomized controlled trial[J]. Diabet Care, 2014, 37(7): 1982-1989.
- [22] Lee P Y, Landorf K B, Bonanno D R, et al. Comparison of the pressure-relieving properties of various types of forefoot pads in older people with forefoot pain[J]. J Foot Ankle Res, 2014, 7(1): 18.
- [23] Kao M, Tzu H C, Ming J L, et al. Effectiveness of a heel cup with an arch support insole on the standing balance of the elderly[J]. Clin Interv Aging, 2014, 2014: 351-356.
- [24] Otis M J, Ayena J C, Tremblay L E, et al. Use of an enactive insole for reducing the risk of falling on different types of soil using vibrotactile cueing for the elderly[J]. PLoS One, 2016, 11(9): 1-26.
- [25] Stephen D G, Wilcox B J, Niemi J B, et al. Baseline-dependent effect of noise-enhanced insoles on gait variability in healthy elderly walkers[J]. Gait Posture, 2012, 36(3): 537-540.
- [26] Galica A M, Kang H G, Priplata A A, et al. Subsensory vibrations to the feet reduce gait variability in elderly fallers[J]. Gait Posture, 2009, 30(3): 383-387.
- [27] Miikkola M, Lantta T, Suhonen R, et al. Challenges of foot self-care in older people: a qualitative focus-group study[J]. J Foot Ankle Res, 2019, 12: 5.
- [28] 赵文汝, 赵海红, 霍剑菲, 等. 缓释力足踝矫形器的研制及临床应用[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(12): 1097-1098.
- [29] Saleh N M, Shebl A, Hatata E, et al. Impact of educational program about foot care on knowledge and self care practice for diabetic older adult patients[J]. J Am Sci, 2012, 8(9): 1444-1452.
- [30] 钟杏, 魏丽君, 黄惠根, 等. 有跌倒史的住院患者再次跌倒的影响因素分析[J]. 护理学杂志, 2016, 31(8): 55-57.
- [31] 李卫卫, 陆美艳, 宫友慧, 等. 团队合作降低康复科住院患者跌倒发生率及跌倒伤害[J]. 护理学杂志, 2017, 32(11): 39-41.

(本文编辑 赵梅珍)