

老年 HIV/AIDS 衰弱综合征及其相关研究进展

谭行 吴卫子 赵倩 洪兆晨 冯金玉 曾慧

中南大学湘雅护理学院,长沙 410013

通信作者:曾慧, Email:zenghui@csu.edu.cn

【摘要】 衰弱综合征是由机体退行性改变和多种慢性疾病引起的机体易损性增加的综合征,与跌倒、残疾和死亡等不良结局密切相关。随着抗病毒治疗的开展,艾滋病患者的平均生存期限逐渐延长,老年 HIV/AIDS 人数增加,衰弱综合征在该人群中的患病率增加。老年衰弱综合征的发生与 HIV 感染及抗病毒治疗药物的不良反应有关。早期识别与干预老年 HIV/AIDS 的衰弱综合征可以减少不良临床事件,提高其生存质量。

【关键词】 艾滋病病毒/艾滋病;衰弱综合征;老年人;评估工具;干预措施

基金项目:湘雅-加州大学洛杉矶分校 HIV/AIDS 护理研究计划(1D43 TW009579)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.023

HIV/AIDS related frailty syndrome in the elderly and related research progress

Tan Hang, Wu Weizi, Zhao Qian, Hong Zhaochen, Feng Jinyu, Zeng Hui

Xiangya Nursing School of Central South University, Changsha 410013, China

Corresponding author: Zeng Hui, Email: zenghui@csu.edu.cn

【Abstract】 Frailty syndrome, caused by degenerative changes in the body and the body vulnerability due to a variety of chronic diseases, is associated with adverse outcomes, such as fall, disability and mortality. With the development of antiretroviral therapy, the average life span of HIV/AIDS patients is extended, the number of elderly living with HIV/AIDS has increased, resulting the increase of the incidence of frailty syndrome in this population. The incidence of frailty syndrome in the elderly is associated with HIV infection and adverse reaction of antiretroviral therapy. Early assessment and intervention of frailty syndrome in elderly HIV/AIDS patients can reduce adverse clinical events and improve the quality of life.

【Key words】 HIV/AIDS; Frailty syndrome; Elderly; Assessment tool; Intervention

Fund program: Xiangya-University of California-Los Angeles HIV/AIDS Nursing Research Initiative (1D43 TW009579)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.01.023

随着抗病毒治疗(ART)的广泛开展, HIV/AIDS 生存时间逐渐延长, ≥50 岁 HIV/AIDS 人数逐年增多^[1]。预计到 2030 年,全球约有 73% 的 HIV/AIDS 年龄将 >50 岁^[2-3]。根据美国 CDC 定义,老年 HIV/AIDS 的年龄 ≥50 岁^[4]。研究表明, HIV/AIDS 的老年综合征(geriatric syndrome, GS)发生率较非 HIV 感染者人群更高^[5]。GS 是老年人由于多种疾病或多种原因造成的同一种临床表现或问题的症候综合征^[6]。衰弱综合征(衰弱)作为重要的老年综合征之一,其在青壮年 HIV/AIDS 中的患病率约为 8%^[7-8],而在老年 HIV/AIDS 的患病率可达 15.4%^[9]。有研究显示, HIV 感染者比非 HIV 感染者平均提前约 15 年发生衰弱^[10-11],这可能与 HIV 感染及 ART 药物的毒副作用有关^[12-13]。衰弱与老年 HIV/AIDS 主要的不良临床结果密切相关,包括可使跌倒发生率和日常生活能力受损风险增加、住院率和死亡率升高等^[14-15],显著影响 HIV/AIDS 的健康相关结局。因此,了解衰弱的发病机制,及早识别和提供相关干预措施对避免或减少老年 HIV/AIDS 不良临

床结局的发生及提高其生存质量具有重要意义。

1. 研究现状:目前对衰弱暂无统一公认的定义,但普遍认为其主要是由于机体退行性改变和多种慢性疾病引起的机体易损性增加的一种重要的老年综合征^[16-17]。其核心是老年人生理储备下降或多系统异常,对健康人不足以致病的刺激亦可导致不良临床事件的发生^[18]。各系统的功能失调是衰弱发生的主要途径,主要表现为免疫失调与炎症反应、神经内分泌改变、激素失调等^[19]。相比于青壮年 HIV/AIDS,老年 HIV/AIDS 的衰弱发生率更高^[9]。目前对老年 HIV/AIDS 衰弱的研究主要集中在衰弱的发生机制及相关不良临床结局等方面。

(1)发生机制:在 HIV/AIDS 人群和非 HIV 感染者人群中,随着年龄的增长,机体出现全身免疫激活和慢性炎症,这个过程被称为“炎症老化”,该过程与衰弱综合征的发生有关^[20]。然而,在老年 HIV/AIDS 中,除了年龄因素外,还受 HIV 感染与 ART 药物的影响。一方面, HIV 可造成全身系统

性的疾病,其中免疫系统为主要受影响的系统之一,免疫系统中与衰老相关的免疫标志物被提前激活^[21-22]。免疫系统受长期激活作用和持续慢性炎症反应可导致免疫老化,加速机体衰老,使 HIV/AIDS 更早出现与年龄相关的衰弱^[23-24]。Piggott 等^[25]研究发现,相比于其他疾病患者,HIV/AIDS 体内的炎症生物标志物如正核因子 κ B(NF κ B)、人可溶性 TNF 受体(sTNFR1)和白细胞介素(IL-6)与衰弱呈显著相关。在该研究的纵向分析中还发现,炎症减轻与延缓衰弱进程和衰弱程度恢复显著相关^[26]。此外,ART 药物可使细胞线粒体受损,机体发生炎症反应,进一步加速衰弱的发展^[27]。相比之下,Collerton 等^[28]则未发现青壮年 HIV/AIDS 的衰弱与炎症反应之间存在关联。其他研究还发现衰弱与延迟开始治疗 HIV、艾滋病相关神经认知功能障碍、合并感染、身体功能损害、吸烟、生活方式等因素有关^[19,29]。

(2) 相关临床结局: Erlandson 等^[14]在一项横断面研究中证明,衰弱指数作为一种评估衰弱程度的工具,每增加一个百分点,老年 HIV/AIDS 跌倒的风险就增加 3.1%。Önen 等^[15]研究还发现衰弱与老年 HIV/AIDS 住院风险增加有关。再者, Gustafson 等^[30]研究显示在 HIV/AIDS 人群中,许多与衰弱相关的共病发生率更高,这些共病包括代谢性疾病、肝肾疾病和精神疾病。相比于青壮年 HIV/AIDS,衰弱可进一步加重老年 HIV/AIDS 的疾病负担和医疗负担。因此,需要对衰弱的发生机制及影响因素进行更深入地研究。

2. 评估工具:有效的衰弱评估是干预的前提。国际目前尚无针对老年 HIV/AIDS 衰弱风险的评估工具。在 HIV/AIDS 中,使用最多的测量工具是衰弱表型,其次是衰弱指数。近年来,也有学者开始尝试研究针对 AIDS 衰弱的评估工具,如衰弱相关表型(frailty-related phenotype, FRP)^[31]和退伍军人老龄化队列研究风险(the Veterans Aging Cohort Study, VACS)指数^[32]等。

(1) FRP: Fried 等^[16]在 1998 年提出的 FRP 包括不明原因体重减轻、自身疲乏、体力活动减少、行走速度下降、握力低下 5 个临床指标,符合 1 项衰弱指标则计 1 分,满分为 5 分,分值越高表明衰弱程度越重。该评估方法已被应用于多种流行病学研究,可预测死亡等不良临床结果^[33-34]。在一项多中心艾滋病队列研究中^[31],研究人员定义了 FRP,指满足包括计划外的体重减轻、疲劳、低体力活动水平和缓慢的步行速度中的任意 3 项特征。研究表明,该表型类似于衰弱表型;与非 HIV 人群相比,HIV/AIDS 出现衰弱症状的风险可能更高,FRP 可能更早形成^[31]。

(2) 衰弱指数:是 2002 年 Mitnitski 等^[35]在“老年人累积健康缺陷”的概念上开发的衰弱测量工具,可以对衰弱度进行逐级描述。该指数以健康缺陷为衰弱变量,共有 70 种健康缺陷项目,包括心理、生理、既往史等多个维度,衰弱指数范围为 0~1,衰弱界限为 0.25,超过 0.25 则被认为是衰弱^[36]。在此基础上,Guaraldi 等^[37]在意大利北部从 2004—2014 年构建了一个基于大量 HIV 临床队列研究的健康缺陷累积的衰弱指数。该指数包含了 37 个与 HIV 和行为风险因

素无关的变量,结果显示该指数能有效预测死亡率和发病率。但未来还需要更多研究来验证该衰弱指数在量化老年 HIV/AIDS 衰弱方面的可靠性。

(3) VACS 指数:在 HIV/AIDS 中,除了 FRP 和衰弱指数外,VACS 指数也被提出作为评估生理衰弱程度和器官系统的累积损伤的工具。VACS 指数首先是在一个退伍军人队列中开发和验证的,包括 HIV 特异性和一般器官损伤的评估,是预测 HIV/AIDS 全因死亡率的一个强有力的预测工具^[38]。它包括年龄和常规收集的临床生物标志物[包括 CD₄⁺T 淋巴细胞(CD₄)计数、病毒载量、血红蛋白、肾小球滤过率、肝纤维化指数和丙型肝炎感染];在非 HIV 个体中,CD₄计数被界定为 >500 个/μl,HIV-1 RNA 被假定为无法检测^[32,39]。有研究显示,初入重症监护病房时的 VACS 指数评分可以预测 HIV/AIDS 和其他疾病患者 30 d 的死亡率^[32]。VACS 指数被证明还可以预测 HIV/AIDS 和其他疾病患者 1 年和 5 年的死亡率^[39]。有研究显示,在男性 HIV/AIDS 中,VACS 指数与肌肉质量、身体功能以及神经认知功能有关^[40-42]。故可以考虑将其作为老年 HIV/AIDS 衰弱的一个评估工具进行验证。

以上 3 种评估工具均为预测型工具,可预测 HIV/AIDS 的不良临床事件的发生率和死亡率。未来研究可考虑纳入更广泛的领域,如认知领域和特定的 HIV 领域,HIV 感染时间、抗病毒治疗药物的种类、服药时间等,以更准确评估老年 HIV/AIDS 的衰弱。

3. 干预措施:衰弱的病因较复杂,往往需要多学科干预与治疗。目前针对老年人衰弱的干预研究主要包括运动干预、营养干预和多模式干预^[43]。由于老年 HIV/AIDS 群体的特殊性,有效的衰弱干预措施更加迫切与关键,但目前针对老年 HIV/AIDS 衰弱的干预尚处于初级阶段。

(1) 运动干预:运动干预是衰弱最主要的干预措施^[44-45],相关研究显示运动干预可有效改善衰弱老年人的步态能力和平衡能力,并降低跌倒风险^[43]。Veeravelli 等^[46]对年龄(57.2±9.2)岁的小样本衰弱 HIV/AIDS 进行为期 6 周的运动干预,研究结果显示,运动干预可改善衰弱老年 HIV/AIDS 身体的平衡性和灵活性,对改善与 HIV 感染有关的衰弱可能有一定的作用。

(2) 营养干预:研究显示,在青壮年 HIV/AIDS 中,热量和蛋白质摄入不足与衰弱和肌肉减少症有关^[47]。而有效的营养干预可改善衰弱患者的营养状况,提高机体的免疫力^[48]。有研究报道 HIV/AIDS 的营养状况与衰弱存在相关性。Smit 等^[49]的研究发现衰弱的 ≥45 岁 HIV/AIDS 人群有较低的蛋白质摄入趋势。说明增加蛋白质的摄入量可能与改善老年 HIV/AIDS 的衰弱有关。

(3) 多模式干预:有研究显示,多模式干预在衰弱中能发挥更大的作用。Ng 等^[50]将 246 人分为营养干预组、认知干预组、运动干预组、联合干预组、对照组,结果显示,营养(OR=2.98)、认知(OR=2.89)、运动(OR=4.05)和联合(OR=5.00)干预组的衰弱评分和状态在 12 个月内均显著高于对照组,联合干预组的效果最佳。由于 HIV 对认知功能和

衰弱有直接损害作用^[51],故多因素联合干预可能对老年HIV/AIDS衰弱的预防和管理更有效,目前尚缺乏相关研究。

(4)个性化老年护理模式:除了上述干预措施外,根据“全面老年医学评估”(Comprehensive geriatric evaluation, CGA)确定的损害程度来进行个性化定制的干预措施也越来越受到关注^[52]。CGA被定义为关注衰弱老年人的医疗、心理和功能状况,以此来制定综合的治疗计划并进行长期多方面、跨学科的评估^[53]。Ekdahl等^[54]比较了为期3年的以CGA为基础的护理和常规护理对老年人死亡率、住院天数、医疗总费用的影响。结果显示,和接受常规护理的老年人相比,受到CGA管理模式的老年人死亡率更低,住院天数更少,且CGA管理模式并没有产生较多的医疗费用。大部分CGA研究主要在普通老年人群中进行,未来老年HIV/AIDS衰弱的管理与干预可尝试借鉴CGA模式。

4. 总结与展望:衰弱在老年HIV/AIDS中发生率更高,更易发生骨折、跌倒、残疾和死亡。目前针对老年HIV/AIDS衰弱的研究主要集中在衰弱的发生机制、评估及相关临床结局等方面。对如何有效改善老年HIV/AIDS的衰弱还有待进一步深入研究。早期识别与干预老年HIV/AIDS的衰弱对提高临床治疗/护理效果、提高其生活质量及节约医疗资源具有重要意义。未来研究可通过编制评估老年HIV/AIDS衰弱状况的临床评估工具,进而设计更具针对性的干预措施,以期能维持或改善其身体功能和生存质量,降低衰弱在老年HIV/AIDS中的发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Bloch M. Frailty in people living with HIV[J]. *AIDS Res Ther*, 2018, 15(1):19. DOI: 10.1186/s12981-018-0210-2.
- [2] Smit M, Brinkman K, Geerlings S, et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(7): 810-818. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0.
- [3] Mills EJ, Bärnighausen T, Negin J. HIV and aging-preparing for the challenges ahead [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(14): 1270-1273. DOI: 10.1056/NEJMp1113643.
- [4] Blanco JR, Jarrin I, Vallejo M, et al. Definition of advanced age in HIV infection: looking for an age cut-off[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2012, 28(9): 1000-1006. DOI: 10.1089/AID.2011.0377.
- [5] Greene M, Justice AC, Covinsky KE. Assessment of geriatric syndromes and physical function in people living with HIV[J]. *Virulence*, 2017, 8(5): 586-598. DOI: 10.1080/21505594.2016.1245269.
- [6] 刘森,何耀,吴蕾,等.老年综合症的定义、评估工具及应用[J]. *中华保健医学杂志*, 2015, 17(6): 513-515. DOI: 10.3969/issn.1674-3245.2015.06.029.
Liu M, He Y, Wu L, et al. The Definition, evaluation tools and application of geriatric syndrome[J]. *Chin J Health Care Med*, 2015, 17(6): 513-515. DOI: 10.3969/issn.1674-3245.2015.06.029.
- [7] Althoff KN, Jacobson LP, Cranston RD, et al. Age, comorbidities, and AIDS predict a frailty phenotype in men who have sex with men[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2014, 69A(2): 189-198. DOI: 10.1093/gerona/glt148.
- [8] Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, et al. Relationship between a frailty-related phenotype and progressive deterioration of the immune system in HIV-infected men[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 50(3): 299-306. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181945eb0.
- [9] Brañas F, Jiménez Z, Sánchez-Conde M, et al. Frailty and physical function in older HIV-infected adults[J]. *Age Ageing*, 2017, 46(3): 522-526. DOI: 10.1093/ageing/afx013.
- [10] Greene M, Covinsky KE, Valcour V, et al. Geriatric syndromes in older HIV-infected adults[J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 69(2): 161-167. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000556.
- [11] Wing EJ. HIV and aging[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 53: 61-68. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.10.004.
- [12] Levett TJ, Cresswell FV, Malik MA, et al. Systematic review of prevalence and predictors of frailty in individuals with human immunodeficiency virus[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2016, 64(5): 1006-1014. DOI: 10.1111/jgs.14101.
- [13] Martin J, Volberding P. HIV and premature aging: a field still in its infancy[J]. *Ann Intern Med*, 2010, 153(7): 477-479. DOI: 10.7326/0003-4819-153-7-201010050-00013.
- [14] Erlandson KM, Allshouse AA, Jankowski CM, et al. Risk factors for falls in HIV-infected persons [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(4): 484-489. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3182716e38.
- [15] Önen NF, Agbebi A, Shacham E, et al. Frailty among HIV-infected persons in an urban outpatient care setting[J]. *J Infect*, 2009, 59(5): 346-352. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.08.008.
- [16] 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. DOI: 10.1093/gerona/56.3.m146.
- [17] Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2013, 14(6): 392-397. DOI: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.
- [18] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people [J]. *Lancet*, 2013, 381(9868): 752-762. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9.
- [19] Piggott DA, Erlandson KM, Yarasheski KE. Frailty in HIV: epidemiology, biology, measurement, interventions, and research needs [J]. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2016, 13(6): 340-348. DOI: 10.1007/s11904-016-0334-8.
- [20] Wallet MA, Buford TW, Joseph AM, et al. Increased inflammation but similar physical composition and function in older-aged, HIV-1 infected subjects [J]. *BMC Immunol*, 2015, 16:43. DOI: 10.1186/s12865-015-0106-z.
- [21] Hazleton JE, Berman JW, Eugenin EA. Novel mechanisms of central nervous system damage in HIV infection[J]. *HIV AIDS (Auckl)*, 2010, 2: 39-49. DOI: 10.2147/hiv.s9186.
- [22] Clifford DB. HIV-associated neurocognitive disease continues in the antiretroviral era[J]. *Top HIV Med*, 2008, 16(2): 94-98.
- [23] Fontela C, Castilla J, Juanbeltz R, et al. Comorbidities and cardiovascular risk factors in an aged cohort of HIV-infected patients on antiretroviral treatment in a Spanish hospital in 2016 [J]. *Postgrad Med*, 2018, 130(3): 317-324. DOI: 10.1080/00325481.2018.1446653.
- [24] Osiewicz HD, Bernhardt D. Mitochondrial quality control: impact on aging and life span-a mini-review [J]. *Gerontology*, 2013, 59(5): 413-420. DOI: 10.1159/000348662.
- [25] Piggott DA, Varadhan R, Mehta SH, et al. Frailty, inflammation, and mortality among persons aging with HIV infection and injection drug use[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70(12): 1542-1547. DOI: 10.1093/gerona/glv107.
- [26] Piggott DA, Bandeen-Roche K, Mehta S, et al. Frailty

- progression and recovery among persons aging with HIV and substance use [C]//Conference dates and location. Seattle, Washington: CROI, 2017.
- [27] Pan-Zhou XR, Cui LX, Zhou XJ, et al. Differential effects of antiretroviral nucleoside analogs on mitochondrial function in HepG2 cells [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, 44 (3) : 496-503. DOI: 10.1128/AAC.44.3.496-503.2000.
- [28] 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. DOI: 10.1016/j.mad.2012.05.005.
- [29] Willig AL, Overton ET, Saag MS. The silent epidemic — frailty and aging with HIV [J]. *Total Patient Care HIV HCV*, 2016, 1 (1) : 6-17.
- [30] Gustafson DR, Shi Q, Thurn M, et al. Frailty and constellations of factors in aging HIV-infected and uninfected women—the women's interagency HIV study [J]. *J Frailty Aging*, 2016, 5 (1) : 43-48. DOI: 10.14283/jfa.2016.79.
- [31] Desquilbet L, Jacobson LP, Fried LP, et al. HIV-1 infection is associated with an earlier occurrence of a phenotype related to frailty [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, 62 (11) : 1279-1286. DOI: 10.1093/gerona/62.11.1279.
- [32] Akgün KM, Tate JP, Pisani M, et al. Medical ICU admission diagnoses and outcomes in human immunodeficiency virus-infected and virus-uninfected veterans in the combination antiretroviral era [J]. *Crit Care Med*, 2013, 41 (6) : 1458-1467. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827caa46.
- [33] Maida V, Devlin M. Frailty, thy name is Palliative! [J]. *CMAJ*, 2015, 187 (17) : 1312. DOI: 10.1503/cmaj.1150074.
- [34] Lee L, Heckman G, Molnar FJ. Frailty: identifying elderly patients at high risk of poor outcomes [J]. *Can Fam Physician*, 2015, 61 (3) : 227-231.
- [35] Mitnitski AB, Mogilner AJ, MacKnight C, et al. The accumulation of deficits with age and possible invariants of aging [J]. *Sci World J*, 2002, 2 : 1816-1822. DOI: 10.1100/tsw.2002.861.
- [36] Rockwood K, Song XW, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people [J]. *CMAJ*, 2005, 173 (5) : 489-495. DOI: 10.1503/cmaj.050051.
- [37] Guaraldi G, Brothers TD, Zona S, et al. A frailty index predicts survival and incident multimorbidity independent of markers of HIV disease severity [J]. *AIDS*, 2015, 29 (13) : 1633-1641. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000753.
- [38] Justice AC, McGinnis KA, Skanderson M, et al. Towards a combined prognostic index for survival in HIV infection: the role of 'non-HIV' biomarkers [J]. *HIV Med*, 2010, 11 (2) : 143-151. DOI: 10.1111/j.1468-1293.2009.00757.x.
- [39] Tate JP, Brown ST, Rimland D, et al. Vacs project team comparison of VACS index performance in HIV-infected and uninfected veterans from 2000 to 2010 [C]//Proceedings of the 18th international workshop on HIV observational databases (IWHOD), Sitges, Spain, 2014.
- [40] Womack JA, Goulet JL, Gibert C, et al. Physiologic frailty and fragility fracture in HIV-infected male veterans [J]. *Clin Infect Dis*, 2013, 56 (10) : 1498-1504. DOI: 10.1093/cid/cit056.
- [41] Oursler KK, Tate JP, Gill TM, et al. Association of the veterans aging cohort study index with exercise capacity in HIV-infected adults [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29 (9) : 1218-1223. DOI: 10.1089/AID.2012.0388.
- [42] Marquine MJ, Umlauf A, Rooney AS, et al. The veterans aging cohort study index is associated with concurrent risk for neurocognitive impairment [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65 (2) : 190-197. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000008.
- [43] 吴梦余, 于卫华, 戈倩, 等. 运动干预对衰弱老人跌倒、步态和平衡能力影响的Meta分析 [J]. *循证护理*, 2018, 4 (11) : 966-972. DOI: 10.12102/j.issn.2095-8668.2018.11.002.
- Wu MY, Yu WH, Ge Q, et al. Effects of exercise interventions on falls, gait and balance in frailty older people: a Meta-analysis [J]. *Chin Evidence-Based Nurs*, 2018, 4 (11) : 966-972. DOI: 10.12102/j.issn.2095-8668.2018.11.002.
- [44] Fried LP. Interventions for human frailty: physical activity as a model [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6 (6) : a025916. DOI: 10.1101/cshperspect.a025916.
- [45] Carmen DL, Christyenne GP, Ana M, et al. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *BMC Geriatr*, 2015, 15 : 154. DOI: 10.1186/s12877-015-0155-4.
- [46] Veeravelli S, Najafi B, Marin I, et al. Exergaming in older people living with HIV improves balance, mobility and ameliorates some aspects of frailty [J]. *J Vis Exp*, 2016 (116) : 54275. DOI: 10.3791/54275.
- [47] Dorner TE, Luger E, Tschinderle J, et al. Association between nutritional status (MNA[®]-SF) and frailty (SHARE-FI) in acute hospitalised elderly patients [J]. *J Nutr Health Aging*, 2014, 18 (3) : 264-269. DOI: 10.1007/s12603-013-0406-z.
- [48] 董娟, 赵箭陶, 李晶, 等. 衰弱与营养不良关系的研究进展 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35 (8) : 907-909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.08.027.
- Dong J, Zhao YT, Li J, et al. Advances in frailty and malnutrition research [J]. *Chin J Geriatr*, 2016, 35 (8) : 907-909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2016.08.027.
- [49] Smit E, Wanke C, Dong K, et al. Frailty, food insecurity, and nutritional status in people living with HIV [J]. *J Frailty Aging*, 2015, 4 (4) : 191-197. DOI: 10.14283/jfa.2015.50.
- [50] Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial [J]. *Am J Med*, 2015, 128 (11) : 1225-1236.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.06.017.
- [51] Su T, Caan MW, Wit FW, et al. White matter structure alterations in HIV-1-infected men with sustained suppression of viraemia on treatment [J]. *AIDS*, 2016, 30 (2) : 311-322. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000945.
- [52] 严静. 老年综合评估应用及进展 [J]. *中华保健医学杂志*, 2015, 17 (1) : 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2015.01.001.
- Yan J. Application and progress of geriatric comprehensive assessment [J]. *Chin J Health Care Med*, 2015, 17 (1) : 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3245.2015.01.001.
- [53] 侯苹, 刘永兵, 孙凯旋, 等. 老年衰弱综合征干预措施及效果的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38 (14) : 3578-3581. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.14.094.
- Hou P, Liu YB, Sun KX, et al. Research progress on intervention measures and effects of senile frailty syndrome [J]. *Chin J Gerontol*, 2018, 38 (14) : 3578-3581. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.14.094.
- [54] Ekdahl AW, Alwin J, Eckerblad J, et al. Long-term evaluation of the ambulatory geriatric assessment: a frailty intervention trial (AGe-FIT) : clinical outcomes and total costs after 36 months [J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2016, 17 (3) : 263-268. DOI: 10.1016/j.jamda.2015.12.008.

(收稿日期: 2019-05-04)

(本文编辑: 斗智)