

老年血液病 的诊断与治疗

DIAGNOSES AND TREATMENTS
OF GERONTAL HEMOPATHIES

主 编 谢兆霞 贺石林

中南大学出版社

老年血液病的诊断与治疗

主 编 谢兆霞 贺石林

中南大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

老年血液病的诊断与治疗/谢兆霞,贺石林主编. —长沙:
中南大学出版社, 2007. 4
ISBN 978-7-81105-497-2

I. 老... II. ①谢... ②贺 III. 老年人—血液病—诊疗
IV. R552

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 036680 号

老年血液病的诊断与治疗

主编 谢兆霞 贺石林

☐责任编辑 李 炯

☐责任印制 汤庶平

☐出版发行 中南大学出版社

社址:长沙市麓山南路

邮编:410083

发行科电话:0731-8876770

传真:0731-8710482

☐印 装 中南大学湘雅印刷厂

☐开 本 787×1092 1/16 ☐印张 19.75 ☐字数 408 千字

☐版 次 2007 年 3 月第 1 版 ☐2007 年 3 月第 1 次印刷

☐书 号 ISBN 978-7-81105-497-2

☐定 价 38.00 元

图书出现印装问题,请与经销商调换

——· 内容提要 ·——

本书主要论述老年人血液病的诊断与治疗,内容包括老年人生理变化、老年人血液病的特点、老年人贫血、老年人骨髓增生异常综合征、老年人白血病、老年人多发性骨髓瘤、老年人淋巴瘤、老年人出血性疾病、老年人血栓性疾病、老年人血液病神经系统的损害和处理。尤其在老年人血液病的护理、老年人用药特点和血液病特殊治疗(包括血液病输血治疗、造血干细胞移植、造血细胞生长因子的临床应用、干扰素在血液系统疾病中的应用、脾切除在血液病治疗中的应用),书末附有血液病常用药物及典型病例分析,可作为临床各科医师、老年医学科及血液病专业医师、研究生阅读参考用书。

编写者名单

主 编 谢兆霞 贺石林

副主编 谭达人 舒毅刚 吴登蜀

编 者(按姓氏笔划为序)

付 斌 刘 巍 汤旭东 李晓林

李邦涛 吴登蜀 何 群 陈曙平

肖希斌 贺石林 贺艳娟 祝 焱

秦天森 秦 群 秦 忆 徐雅靖

银 晖 谢兆霞 童环祥 舒毅刚

彭 捷 傅 敢 谭达人

学术秘书 祝 焱

前 言

随着卫生保健事业的发展,人的平均寿命延长,老年人在人群中所占的比例逐渐升高,无疑老年血液病总发病率也有上升趋势。同时老年患者作为一个特殊人群,无论在生理特征及血液病的发生发展、临床特点及预后因素等方面均与年轻人有着明显差异,故应引起人们的重视。环顾国内尚缺乏一部较系统、较全面介绍老年人血液病诊断与治疗的参考书,因此编写此本书有着重要的社会与医学价值。

本书内容重点为老年人血液病诊断与治疗,同时反映现代血液病诊疗若干新知识、新技术进展。编写内容包括老年人生理变化、老年人贫血、骨髓增生异常综合征、白血病、多发性骨髓瘤、淋巴瘤、出血性疾病、血栓性疾病等及老年人血液病神经系统损害及处理、老年人血液病护理、老年人用药、血液病特殊治疗,书末附典型病例分析。本书内容新颖、全面,较系统阐述了老年人生理变化及血液病的诊断与治疗特点,供临床各科医师、血液科、老年医学科医师和研究生参考用。

参加本书撰写的编者大多是资深、学识渊博、临床经验丰富的专家和教授。为使本书跟上医学飞速发展的形势,我们在工作繁忙的情况下不辞劳苦,查阅国内外大量资料,为本书的编写付出了很大的努力,尽力为编写本书跟上医学发展形势,但由于我们的经验和能力有限,时间仓促,也会存在某些不足之处,希望同仁与读者给予指正。

编 者
2007 年 3 月

目 录

第一章 衰老的概念与老年人的生理性变化	(1)
第一节 衰老的机制	(1)
第二节 老年人生理变化的特点	(3)
第三节 老年人血液系统的改变	(10)
第四节 免疫衰老	(14)
第五节 延缓衰老的措施	(17)
第二章 老年血液病的特点	(23)
第三章 老年人贫血	(29)
第一节 贫血概述	(29)
第二节 老年人缺铁性贫血	(35)
第三节 老年人巨幼细胞性贫血	(40)
第四节 老年人再生障碍性贫血	(44)
第五节 老年人免疫相关性溶血性贫血	(56)
第四章 老年人骨髓增生异常综合征	(75)
第五章 老年人白血病	(85)
第一节 老年人急性白血病	(85)
第二节 老年人慢性粒细胞白血病	(99)
第三节 老年人慢性淋巴细胞白血病	(103)
第六章 老年人多发性骨髓瘤	(109)
第七章 老年人淋巴瘤	(121)
第一节 概述	(121)
第二节 霍奇金淋巴瘤	(123)
第三节 非霍奇金淋巴瘤	(128)

第八章 老年人出血性疾病	(139)
第一节 血管性紫癜	(139)
第二节 血小板数量和质量异常引起的出血	(141)
第三节 凝血机制障碍	(148)
第四节 纤维蛋白溶解亢进引起的出血	(150)
第九章 老年人血栓性疾病	(152)
第一节 血栓形成的分类及其机制	(152)
第二节 老年人的血栓倾向及其预防	(156)
第三节 老年静脉血栓性疾病	(160)
第四节 老年人动脉血栓性疾病	(166)
第五节 弥散性血管内凝血	(172)
第十章 老年人血液病神经系统的损害和处理	(185)
第一节 概述	(185)
第二节 贫血神经系统损害和处理	(197)
第三节 白血病的神经系统损害和处理	(198)
第四节 多发性骨髓瘤神经系统损害和处理	(200)
第十一章 老年人用药特点	(204)
第一节 老年人药代动力学特点	(204)
第二节 老年人药物不良反应及药源性疾病	(206)
第三节 老年人合理用药	(210)
第四节 老年人使用抗肿瘤药物应注意的事项	(211)
第十二章 老年人血液病的护理	(214)
第十三章 血液病特殊治疗	(219)
第一节 血液病输血治疗	(219)
第二节 造血干细胞移植	(233)
第三节 造血细胞生长因子的临床应用	(243)
第四节 干扰素在血液系统疾病中的应用	(252)
第五节 脾切除在血液病治疗中的应用	(258)
第十四章 血液病常用药物	(265)
第一节 贫血治疗药物	(265)
第二节 升白细胞及血小板药物	(269)
第三节 细胞因子制剂与血液生物制品	(271)

第四节	肾上腺皮质激素和免疫抑制药	(275)
第五节	止血药物	(278)
第六节	抗凝血药、抗血小板及溶栓药	(280)
第七节	血液肿瘤的化疗药物	(283)
附录一	典型病例	(295)
附录二	中英文名词对照	(299)

第一章 衰老的概念与老年人的生理性变化

衰老(aging, senescence)又称老化,其特征是应激反应性下降,内环境稳态失衡和发病率上升,最终结果是死亡。Harman 将衰老定义为使死亡危险性增加的各种不良变化的累积,这些变化可归因于发育、遗传缺陷、环境、疾病以及天生的衰老过程。

衰老是生物个体不可避免的生理现象,人类也不例外。一般认为,人的生理发展可以分作四个时期:从出生至 19 岁属于生长发育期;20~39 岁为成熟期;40~59 岁为衰老前期;60 岁开始进入衰老期,也就是通常所说的老年期。进入老年期后,机体的形态结构和生理功能衰老进程加快,各器官功能明显改变,如内分泌功能衰退、代谢降低、机体的免疫力和抵抗力下降,对疾病的易患性增加。

随着人类的平均寿命的延长,世界人口已呈现出老龄化的趋势。如何从年龄上界定老年人,各地区和国家还存在着差异。世界卫生组织(WHO)规定,65 岁以上者为老年人,欧美及工业发达国家均采用这一标准。亚太地区老年学会议提出该地区 60 岁以上者为老年人。我国中华医学会老年学会根据我国情况研究决定,60 岁以上作为我国划分老年人的标准。

第一节 衰老的机制

“人为什么会衰老”?为了解释其缘由,人们从不同角度提出了许多的学说,可以将其分为两大类:程序学说(programmed theories)和差误学说(error theories)。程序学说也可以称作发育-遗传学说(developmental-genetic theories),它认为衰老并不是随机的过程,而是由遗传学调控生长、发育、成熟和老年的程序化过程。差误学说则认为外界有害刺激导致机体的各个水平的进行性的损伤(如线粒体 DNA 的损伤,氧自由基的蓄积和交联反应等),故也可以称为损伤学说(damage-based theories)。

一、程序学说

(一)基因调控学说

该学说认为,衰老由基因表达改变所致,某些特定基因的表达在这一过程相继开和关。每个人都有一套唯一的 DNA 编码,它预设了特定类型身体和精神功能的趋向,遗传性状或者说生物钟决定了何时衰老及寿命长短。研究发现,许多基因的表达都随年龄而变化,比如在衰老的大脑中涉及炎症、氧化应激和神经营养的基因都发生了变化。

关于该学说一个有说服力的证据是,某一物种的寿命是相对固定的而人的衰老有遗传倾向。此外,人的单个基因突变可导致早衰综合征;在低等生物,单个基因突变有时可延长其最大寿命。

然而,对斯堪的那维亚的一对双胞胎的研究却表明,遗传性在预期寿命中只占 20%~30%。这就提示了,可能个体健康的行为而非基因在长寿中占有首要的地位。

(二)细胞衰老 - 端粒学说

Geron 公司的科学家们最先观察到,细胞每次分裂后端粒都会变短。由于端粒是细胞内 DNA 螺旋的一个很小的末端部分,尽管本身不含有重要的遗传信息,但对于保持 DNA 信息完整性具有重要意义。因而,每次分裂后,细胞都会丢失一些它以前所拥有的信息,这就可能造成细胞损伤或异常,到达一定程度后,细胞就会死亡。

端粒学说尚有很多不能令人信服的地方。该学说认为,细胞寿命与端粒末端单元长度有关,然而这种关系在不同物种却不一致,比如,普通老鼠的端粒是人的 3 倍长,寿命却没有人的 3 倍。同一物种,端粒的作用也不明确,如人的神经和肌肉细胞在幼年后不再分裂,端粒变短对这些细胞也就无明显作用了,但这些细胞仍存在着细胞衰老和死亡。

(三)神经内分泌学说

Dilman 最早提出了这一学说,顾名思义,即衰老由神经和内分泌功能的改变引起,或者说,神经元和相关激素功能性的减少在衰老中处于中心地位,下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴是机体衰老的主要调节器。HPA 轴的一个主要功能是在环境变化的情况下,为保持内环境的稳态,负责进行生理性的调整。女性生殖能力的降低是一种明显的年龄相关性神经内分泌变化。大量研究都表明,卵巢和脑在女性绝经中发挥了关键作用。最近有研究发现,在线虫 C 体上存在一种控制应激反应和寿命的胰岛素通路,使该学说得到了新的支持。

(四)免疫学说

免疫学说是建立在如下两种现象基础上的:①免疫系统功能随年龄增加而降低,这已经被证明是由于 T 淋巴细胞对促有丝分裂剂的反应性和对感染性疾病的抵抗力降低所致;②自身免疫现象随年龄增加而增加,比如血清自身抗体的增多。许多研究都发现了免疫反应性随增龄而降低。

二、差误学说

(一)自由基学说

该学说最早由 Harman 在 20 世纪 50 年代提出,现在已成为最流行并且受到越来越多观察和实验证据支持的学说,它建立在自由基的化学本质和普遍存在性的基础上。氧代谢产生生活性成分,其中包括自由基,能够氧化周围的分子,如 DNA、蛋白质和脂类,导致 DNA 不稳定,蛋白变性及脂类代谢副产品,从而引起细胞和组织多种功能的改变。由于体内许多代谢性生理过程都需要氧基团,为保持健康,机体存在着基团生成和它们与抗氧化剂结合被灭活的平衡。因此,自由基生成和抗氧化剂保护之间的失衡,就导致了衰老。氧化应激是一种适应性过程,由氧化剂的堆积诱导,该过程也包含保护性和生存性功能的诱导。支持该假说的证据包括:①不同物种生命周期的差异与新陈代谢率和保护性抗氧化剂活性有关;②抗氧化酶的增强表达能显著延长实验动物的寿命;③细胞水平的自由基损伤随年龄增长而增加;④减少热量摄入可使活性氧成分产生减少和寿命延长。自由基学说还可以解释衰老发展过程中的许多结构性特征,包括膜的脂质过氧化反应,老年斑的形成,蛋白质的交联, DNA 损伤和线粒体功能的下降。

由于线粒体既是氧化应激的产生者,又是氧化应激的靶器官,有人提出了衰老的线粒体学说。线粒体产生的活性氧基团诱导其线粒体自身 DNA 发生突变,导致 DNA 编码的多肽错误,随之电子传递活性和氧化磷酸化也发生缺陷。反过来,这种呼吸链的缺陷又导致活性氧

基团产生增多,从而形成了恶性循环。

然而,关于氧化性损伤在衰老中的作用仍有很多不确定性。自由基在生物体组织内仅仅微量存在,其浓度和作用无法在活体内测定,现在还缺乏氧化性分子是衰老的首要因素的确切证据。

(二)错误-灾难学说

错误-灾难学说由 Orgel 在 1963 年提出,该学说认为,在蛋白质合成过程中,存在低水平的氨基酸错误掺入,这种错误可以发生在细胞合成的任何蛋白质,当发生在酶或者负责合成 DNA 和 RNA 的蛋白质,甚至蛋白质合成装置本身时,就可能导致错误的级联增加,也就是错误-灾难。后来的研究证明,蛋白质的衰老是由形成三维结构的蛋白质折叠方式的变化,而非蛋白质错误氨基酸序列的累积所致。通过广泛的比较年轻的与衰老的动物的 DNA 多聚酶、转运 RNA 和蛋白质,该学说得到了一定验证,但至今没有年龄相关蛋白质错误合成的直接证据。有研究报道,错误蛋白的清除率在年老细胞中明显降低。

(三)体细胞突变学说

体细胞突变学说认为衰老是由分子水平的损伤的蓄积所致,主要是对 DNA/遗传性物质的损伤。体细胞突变学说的一个重要前提是认为寿命和随机突变的数量存在稳定的关系。许多研究也发现,一些基因座表现出了各种类型的体细胞突变的蓄积。限制小鼠饮食,通过减缓次黄嘌呤磷酸核糖基转移酶突变的蓄积,可以延长其寿命。

除了以上学说外,还存在其他一些学说,但关于衰老明确的分子机制仍未阐明和存在争议,这充分说明了衰老的复杂性,涉及了从分子到器官各个水平。科学意义上的衰老,是一个极度复杂、多种因素发挥作用的过程,不同器官、组织和细胞的衰老机制可能并不完全相同。同样的,各种不同学说也并不是完全相互排斥的,一种学说结合其他学说可能能够解释某些或全部的衰老特征发生的机制。总之,衰老是一种复杂的生物现象,引起衰老的原因是多方面的,而且衰老的进程存在明显的个体差异,这些差异可能是遗传、环境因素与生活方式综合作用的反映。

第二节 老年人生理变化的特点

一、形体变化

(一)外貌的变化

老年人外貌变化通常表现为毛发变白,脱发,皮肤皱褶粗糙,弹性减弱。由于脂肪和弹性纤维的消失,皮肤松弛,眼睑下垂,耳及颈部皮肤下垂。眼窝脂肪消失,可引起眼球凹陷。

(二)身高与体重的变化

在衰老过程中,身高与体重的下降是一种普遍现象。一般认为,身高从 35 岁以后,每 10 年降低 1cm。这是由于椎间盘脱水变薄,出现萎缩性变化,脊柱弯曲度增加,弯腰驼背,躯干变短,椎骨扁平化及下肢弯曲所致。

(三)皮肤及附属器官的变化

从 30 岁开始,皮肤出现弹性降低、变薄、松弛、皱纹加深,表面失去光泽,皮脂腺功能减退,皮下脂肪消失或萎缩,色素沉着,50 岁时白斑或老年斑增多。

二、身体构成成分与水、电解质、酸碱平衡的变化

(一)水分减少

体内总水分约为体重的60%(男)和50%(女)。60岁以上老年人全身含水量约为51.5%(男)和42%~45.5%(女)。老年人体内水的减少主要是细胞内液的减少。

(二)细胞数量减少

人体的老化可使脏器组织中的细胞数量减少,因而导致某些脏器重量减轻,体内钾、氮、脱氧核糖核酸等含量降低。75岁老人组织细胞减少约30%。衰老可使除脂肪组织以外的其他组织与器官表现不同程度的萎缩,尤以骨骼肌、脾脏、性腺、肝脏、肾脏为著。这主要是由实质细胞总量减少和细胞的萎缩所致。

(三)脂肪增加

增龄引起人体脂肪组织增加,其增加量与地区、年龄、性别、饮食习惯和进食量等有关。老年、青年脂肪总量均为10kg左右,但老年脂肪占体重的百分比却不同。

上述三种变化导致老年人总体液量下降,固体比重减低。同时由于老年人维持机体内环境平衡能力差,容易发生水、电解质平衡失调。主要表现在低钾,其原因为肌肉萎缩,细胞数减少,脂肪含量增多,由于钾约50%分布于骨骼肌肉中,所以体内钾会减少,钠一般不受年龄的影响,钠与钾含量比值增高,所以老年人患病时易发生缺钾和水肿。

三、神经系统变化

随增龄,老年人脑的体积变小,重量减轻,脑回缩小,脑沟增大,脑膜增厚,侧脑室扩大,脑脊液增多,脑灰质变硬、萎缩,脑的水分减少可达20%。神经细胞减少可多达20%~30%。许多发现表明,人在40岁以后,脑的体积和重量每10年减少大约5%,70岁以后这一速率还要增加。灰质的萎缩一般认为是神经元细胞死亡所致,但是否是唯一原因尚不清楚。有报道,神经元的体积而非数量的减少导致了脑在衰老过程中的变化,且男性和女性受影响的脑的区域不同。白质也随年龄增加而减少,髓鞘变性一般在40岁以后,尤以髓鞘形成较晚的额叶白质病变(WML)最为严重。脑白质疏松或WML可能提示局部缺血。衰老过程中,脑的各部位变化的程度也不一样,额前皮质所受影响最为明显,纹状体次之,而枕叶皮质所受影响最小。但也有研究发现,衰老对海马部位的影响最明显。

脑认知的变化主要涉及的是记忆,其中以情节记忆(episodic memory)和语义记忆(semantic memory)与衰老关系最密切。这些变化一方面与额叶的变化有关,另外与神经递质和激素水平也有可能有关系。一般而言,老年人神经细胞的突触与递质囊泡数量均随增龄而减少,这可能是老年人认知能力与反应速度降低的主要原因。

衰老过程中神经递质的改变主要是多巴胺和5-羟色胺。自成年始,多巴胺水平每10年降低约10%,认知功能和运动功能的下降可能与此有关。5-羟色胺和脑神经元营养因子的减少可能与突触可塑性和神经发生的变化有关。此外,脑的单胺氧化酶水平随衰老而增加,它可以释放超过内在的抗氧化剂储备的自由基。

老年人痴呆的发病率随年龄增加而上升,80岁的约为20%,90岁则升高到约40%。最常见的两种痴呆是阿尔茨海默病(AD)和血管性痴呆(VaD),前者占总痴呆发病率的40%~70%,后者为15%~30%。近年来人们发现AD和VaD可能存在着重叠,因而有呼声将AD

重新归类为血管病症或将痴呆定义为多因素病。

周围神经系统中,神经束内结缔组织增生,神经内膜增生、变性。因而神经传导速度减慢,感觉迟钝,信息处理功能和记忆力减退,注意力不集中,性格改变,应急能力差,运动障碍等。

四、心血管系统

(一)心脏

1. 结构改变

心脏老化在结构上表现为心室容积减少,心肌细胞肥大而数量减少,心内膜和心瓣膜增厚,心肌间质结缔组织增生和脂肪浸润,传导系统纤维化和钙化,心包膜增厚。研究发现,即使没有明显高血压和其他使后负荷增加的因素下,老化的心脏重量上也有轻度增加,表现为左心室某种程度的肥大。也有人发现,心脏的形状随增龄而变化,升主动脉右移,室间隔膨出,从而导致左室流出道狭窄。

2. 功能改变

老化的心脏在静止期,收缩功能几乎没有改变,射血分数和每搏输出量都维持在正常水平,因而心输出量也维持在正常水平。然而,舒张功能则随增龄有明显变化,舒张期早期充盈量减少,作为代偿,舒张期末充盈量增加,在超声心动图上表现为早期波/心房波(E/A)速率比进行性下降。

衰老还导致心脏对 β 肾上腺素能刺激的反应性降低。在老年人,儿茶酚胺或运动诱导的心率和心肌收缩性增加变得非常迟钝。尽管收缩性和变时性储备都不适当,老化的左心室可以通过 Frank-Starling 机制来提高心脏排血量以适应机体代谢需要,但老年人的心排血量峰值同年轻人比,下降 20%~30%。老年人的心脏对洋地黄的收缩反应性下降,但对钙离子则无此变化,提示这种收缩性降低的缺陷与信号途径而非收缩装置本身有关。

心脏的舒张性也发生变化,收缩时间延长导致舒张延缓。这种收缩时间的延长并非由被动的机械性性质或心脏儿茶酚胺含量的变化所致,而应归因于动作电位和激活状态的延长。老年人心脏的肌舒张性能减退,这可能与钙泵(Ca^{2+} - Mg^{2+} ATPase)活性下降,从而引起游离钙回收功能降低有关。

(二)脉管系统

1. 结构改变

老化的大动脉变得长而弯曲,且管腔扩大、管壁增厚,这种增厚主要是内膜和中膜。有证据表明,尽管健康老年人的血管老化并没有表现出内皮细胞的损害和不连续性,但内皮细胞的形状变得不规则,高度也增加;还可能存在着血管平滑肌细胞的迁移或者增生,引起内皮下浸润和胶原、弹力蛋白及蛋白聚糖过度沉积,同时伴随粒细胞和巨噬细胞的异常增多。此外,研究发现,老化的动脉内膜内有许许多多的参与炎症和动脉粥样硬化的物质,如黏附分子、基质金属蛋白酶、转化生长因子- β 以及其他一些促炎症因子等。

血管老化在静脉表现为胶原纤维增生,内膜增厚,管腔扩大,静脉瓣萎缩或增厚,毛细血管则发生内皮细胞减少、基底膜增厚,且单位面积内有功能毛细血管数目减少。

2. 功能改变

动脉在功能上随增龄的改变主要是由动脉硬化造成弹性降低,以及由此引起的主动脉及其主要分支的缓冲功能的减弱,这种减弱引起收缩压升高,舒张压降低,脉压增大,并且导

致脉搏波速度增加。然而,这些改变在动脉树上并不一致,弹性动脉比肌性动脉更明显。僵硬度的增加不仅取决于与动脉的结构改变,还与体液和内皮调节的平滑肌紧张度有关:老化的血管内皮通透性升高,NO-依赖性的血管舒张神经对乙酰胆碱的反应性降低。

这种年龄相关性的血管肥大和僵硬增加,导致全身总体外周阻力增大,收缩压和平均动脉压升高。反过来,血压的升高又促进了血管的肥大和僵硬,形成了一种恶性循环。

五、消化系统

牙齿逐步脱落,涎腺分泌减少,舌乳头味蕾数目明显减少,味觉减退。吞咽功能下降,食管括约肌松弛,扩张排空迟缓。胃肠收缩力降低,蠕动减弱,胃酸分泌也减低,所以老年人不仅消化不良且常伴便秘,而消化道黏膜变薄,腺体黏膜萎缩变性,平滑肌退化,弹性降低,导致消化道张力低下,易发胃肠扩张、内脏下垂和憩室形成。肝体积缩小,重量减轻,肝细胞体积变大但数量减少,纤维组织增多,血流量减少,因此肝细胞内各种酶活性降低,清蛋白合成能力下降,解毒功能差,故药物代谢速度减慢,代偿功能降低。胆汁分泌减少变浓,胆固醇含量增多,易形成胆石。胰酶分泌量和浓度下降,妨碍对脂肪的吸收,胰液分泌量减少,酶活力降低。

六、呼吸系统

随着年龄的增长,呼吸肌与韧带萎缩,肋骨硬化,肺和气管弹性减弱,该系统的化学与神经感受器的敏感性降低,引起呼吸道阻力增加及呼吸功能下降,对缺氧和酸碱平衡的调节能力减弱。胸廓变形,多呈桶状胸,胸廓顺应性下降和呼吸肌力量减弱,通气功能下降。肺活量、肺总量、最大呼吸量都呈直线下降,残气量逐渐增加,气体交换功能降低,氧耗减少,弥散功能减低,上呼吸道对低氧的反射减弱,呼吸中枢对二氧化碳(CO₂)反应变得迟钝。咽喉淋巴系统退行性改变并萎缩,呼吸道黏膜上皮及腺体的退行性改变,纤毛运动减弱,弹性减退,通气量下降。同时有细支气管功能普遍损伤,动脉血氧随增龄而下降,所以血气表现为血氧饱和度下降,同时由于老年人免疫功能低下,在一定的条件下则易发生呼吸道感染与肺炎。

七、泌尿系统

泌尿系统形态与功能都发生很大变化而且日趋严重,肾脏重量减轻,体积变小,正常肾小球与肾单位也逐渐减少,肾的动脉呈螺旋状改变,与肾小球无关的小动脉增加,肾皮质血流减少。肾排除代谢废物和生物活性物质的能力减退。据报道,人到40岁以后,大约每递增10岁,有效肾单位可能减少5%~10%。此外,膀胱容量变小,出现不可控制的收缩,肌肉弛缩无力,既不能充满,又不能排空,残余尿增加。女性尿道球腺分泌减少,抗菌能力下降,感染发生率增加。男性前列腺逐渐肥大,分泌减少,抗菌能力降低。形态上的变化引起了功能上的改变,肾功能可衰减30%,代偿功能减退,肾小球滤过量和肾血流量下降,肾小管排泄与再吸收功能减退,尿浓缩功能减低,酸碱调节作用减退,尿稀释能力减弱。

八、生殖系统

围绝经期(更年期)的女性生殖器官已经产生明显的退化,生殖器官逐渐萎缩。大阴唇及阴阜皮下脂肪减少,弹力纤维消失,组织松弛。阴毛渐稀少、灰白。小阴唇和阴蒂缩小甚至消失。阴道黏膜变薄,弹性减退,阴道变窄,阴道内pH上升,易发生阴道炎。子宫及宫颈萎

缩,因为宫颈是鳞状上皮交界处,是宫颈癌好发部位,所以宫颈癌好发于宫颈管内。围绝经期妇女和老年妇女产生一系列以卵巢功能衰竭为主的激素分泌的变化,主要表现在雌激素减少,垂体功能亢进,分泌大量促性腺激素、促卵泡激素、促黄体生长激素和促肾上腺皮质激素增加,导致甲状腺、肾上腺皮质功能亢进,造成一系列内分泌失调症候群,除卵巢外,其他内分泌失调,器官渐萎缩,体内激素水平普遍下降,出现一个低水平下的平衡,由围绝经期进入了老年期。

男性生殖系统的突出变化是睾丸组织的萎缩。由于睾酮最大分泌率降低,同样出现内分泌紊乱,也可能会出现男性的更年期,主要表现在前列腺增生,性功能减退,消瘦,疲乏,情绪变化,乳腺发育等。

九、内分泌系统

老年人内分泌系统从腺体组织结构到激素水平、功能活动均发生了一系列的变化。内分泌腺的组织形态学改变主要表现为:①腺体重量减轻;②结缔组织增生、纤维化;③血液供应减少。内分泌腺功能的主要变化是绝大多数内分泌腺的功能减退,其中最明显的是:①雌激素(女性)和雄激素(男性)明显减少甚至缺乏;②去氢异雄酮(DHEA)及硫酸去氢异雄酮(DHEAS,来源于肾上腺皮质)分泌减少;③生长激素(GH)及胰岛素样生长因子 21 (IGF21)也明显减少甚至缺乏。

(一)下丘脑

下丘脑为接受内外信息的皮质下中枢,被称为体内最重要的神经内分泌“换能器”,能将传入的神经信号转变为神经激素信号,对内分泌系统起着中枢性调节作用。随着增龄,下丘脑的重量减轻,血液供应减少,结缔组织增加,细胞形态发生改变。

健康人的视上核中精氨酸加压素(AVP)或称抗利尿激素(ADH)含量很高,与人的昼夜节律有关,但在老年人视上核中 AVP 晨高夜低的现象消失或明显减弱。下丘脑昼夜节律的调节障碍是导致老年人失眠、智力下降、抑郁等的重要原因。

老年人下丘脑单胺功能改变可能是老年人内分泌障碍的关键环节。某些下丘脑激素受增龄的影响,如下丘脑内促性腺激素释放激素(GnRH)的活性随增龄降低,生长激素释放激素(GHRH)的含量随增龄减少,垂体对外源性促甲状腺激素释放激素(TRH)的刺激反应随增龄而降低,潜伏时间延长。一般认为,老年人中枢调节功能失常与这些因素有关。

(二)垂体

老年人垂体重较中、青年人减少约 20%,细胞有效分裂锐减,其外形呈现纤维性收缩及皱褶改变,血液供应减少,结缔组织增加,嫌色性及嗜碱性细胞相对增多,嗜酸性细胞相对减少,细胞形态与细胞器结构改变、破坏。

垂体功能改变对老年人的代谢、应激、衰老等生命活动具有重要影响。促肾上腺皮质激素(ACTH)、促甲状腺素(TSH)、促黄体生成素(LH)的释放及储备功能不受增龄的影响;老年女性卵泡刺激素(FSH)、催乳素(PRL)分泌增加,FSH 与 LH 明显增高;老年男性也可见血浆 PRL 水平升高。

成年后随着年龄的增长,垂体的 GH 脉冲式分泌呈进行性下降,至老年期这种与年龄有关的 GH 分泌减少可类似于 GH 缺乏综合征(somatopause syndrome,生长静止综合征),表现为肌肉的容量减少,脂肪容量相对或绝对增加,血清脂蛋白升高;中枢神经系统的胆碱能活

动减弱,导致生长抑素分泌增多,后者抑制 GH 的分泌;有氧代谢能力下降,所导致的“中心性肥胖”又可进一步抑制 GH 分泌。

此外,老年人垂体后叶分泌抗利尿素减少,并且远侧肾小管对抗利尿素的敏感性降低,从而造成尿浓缩功能下降,这是老年人夜尿增多的原因之一。

(三)肾上腺

随着增龄,肾上腺皮质呈现以纤维化为特征的退行性改变和腺体增生,皮质结节多见,皮质和髓质细胞减少;脂褐素沉积,细胞微结构变化。

老年人皮质醇的变化规律是:①肾上腺皮质束状带对 ACTH 的反应性下降,易导致应激失当,这是多种老年人危重疾病的发展和转归不同于非老年人的重要基础;②皮质醇分泌的昼夜节律维持正常;③皮质醇的分泌速率和排泄率均减少,血浆皮质醇水平在非应激状况下与非老年人相同。

老年人的肾上腺皮质网状带明显萎缩甚至消失,生成性激素的功能明显低于非老年人,分泌 DHEA 和 DHEAS 随着年龄的增高而进行性下降,尤其是后者在 20 岁后随增龄而直线降低,因此常以血浆 DHEAS 水平作为判断衰老的指标之一。

老年人肾上腺皮质球状带萎缩,血浆醛固酮水平随增龄而降低。据报道,成人每增龄 10 岁,血浆醛固酮水平约递减 10%。老年人肾素活性降低,致使血管紧张素-Ⅱ生成减少,可能是老年期醛固酮降低的重要原因,即继发性醛固酮减少症。此可部分作为为什么高龄老年人常常对缺钠、体位改变及水分调节功能甚差的解释。

肾上腺髓质分泌的肾上腺素、去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质随增龄其血浓度升高。用胰岛素诱发低血糖刺激肾上腺髓质分泌儿茶酚胺,老年人呈现明显的反应延迟或反应缺失,故老年人低血糖反应表现出心动过速等交感神经兴奋症状者远不及非老年人多见。

(四)甲状腺和甲状旁腺

60 岁以上的老年人,甲状腺的重量减少 40%~60%,滤泡间结缔组织增加,伴纤维化并有炎性细胞浸润及结节形成,甲状腺滤泡缩小,滤泡内胶质染色异常。老年人甲状腺功能变化的特点是:①下丘脑-垂体-甲状腺轴的活动减弱,对外界的反应能力下降,应激能力减退;②甲状腺合成三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)减少,但外周组织降解 T_4 的能力也下降,故一般可维持血 T_3 、 T_4 水平在正常或基本正常的范围内。

老年人下丘脑-垂体-甲状腺轴的活动减弱,基础代谢率和耗氧量下降以适应新的代谢变化。老年人甲状腺对促甲状腺激素(TSH)的反应性下降,总 T_4 (TT_4)、游离 T_4 (FT_4)、甲状腺结合球蛋白(TBG)无增龄变化,总 T_3 (TT_3)、游离 T_3 (FT_3)随增龄降低, γT_3 增高。应激状态时,老年人 T_4 的分泌及代谢仍加速,以适应机体的需求。一般老年人甲状腺 ^{131}I 摄取率与非老年人无明显差别。

老年人甲状腺旁腺分泌甲状旁腺素(PTH)和降钙素(CT)减少。此外,老年人血中 1,25-二羟 D_3 含量降低,可能与老年人对 PTH 的反应性减弱有关。由于血中 1,25-二羟 D_3 减少,可以造成肠道钙吸收功能降低,故老年人可能出现缺钙表现。尤其是老年女性雌激素缺乏,引起机体对 PTH 敏感性相对增高,因此易出现骨质疏松。

(五)性腺

1. 卵巢

女性进入围绝经期后,卵巢发生明显的退化和萎缩,最终被结缔组织所代替。一般认为,