

老年人肿瘤

脑卒中

老年痴呆症

帕金森病

细说 老年人退行性疾病

XISHUO LAONIANREN TUIXINGXING JIBING

戴德哉 主 编

徐 明 戴 茵 副主编



科学出版社

细说老年人退行性疾病

戴德哉 主编

徐 明 戴 茵 副主编

何 子 西 版 社

北 京

内 容 简 介

本书讨论了老年人退行性疾病的多方面表现,例如老年人器官功能退行性病变出现老年综合征、老年人与肿瘤等内容。也着重讨论了老年人脑退行性病变的基础知识,包括脑的结构、大脑的功能、老年人脑的改变及可能减少脑退行性病变的途径等,又对帕金森病、老年痴呆症的典型病变、诊断和治疗进行了阐述。最后对脑血管疾病与脑肿瘤进行了介绍。

本书适用人群广泛,尤其适合老年人退行性疾病的患者及家属阅读,也可供临床医护人员参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

细说老年人退行性疾病/戴德哉主编. —北京:
科学出版社,2016.9

ISBN 978-7-03-049915-8

I. ①细… II. ①戴… III. ①老年病—防治 IV.
①R592

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2016)第 219340 号

责任编辑:潘志坚

责任印制:谭宏宇 / 封面设计:殷 靓

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

南京展望文化发展有限公司排版

虎彩印艺股份有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2016 年 9 月第 一 版 开本: B5(720×1000)

2017 年 2 月第二次印刷 印张: 12 1/2 插页: 2

字数: 228 000

定价: 38.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

随着当前全球性老龄人口日益增长,老年人退行性疾病成为一个重要课题。它涉及基础和临床医学,也涉及临床药学的领域。作为我国第一批由WHO派遣到英国学习临床药理学的学者,我一直关心临床药学及其发展。药学教育的发展,应该充分理解疾患和病痛,临床诊断和治疗用药,两者联系密切。临床合理用药的基础是对疾病机制的正确理解。生物医学学科的发展与日俱进,临床药学也随着医学和药学一起发展。老年人群数量在我国已经形成一个庞大的医疗群体,为此,我收集近年医学和药学信息,编写了《细说老年人退行性疾病》,也是迎合医疗和社会的需要。

癌症在老年人群发病高,属慢性病,病程长,对生活质量和生存时间影响大。早期发现和治疗,生存时间就能达到很长。治疗癌症的辅助手段,已不再局限于化疗和放疗,经过多年的研究,癌症的生长和转移,依赖于一些生物分子,构成抑制癌症的重要靶点,如 VEGF(血管内皮细胞生长因子),PDGF(血小板衍生生长因子),诱导癌细胞凋亡,抑制内质网应激和伴随因子,炎症因子等,均成为靶点,制备单克隆抗体打击它们,对有些肿瘤的效果较好。制作抗肿瘤的疫苗,也是一种途径。培养体内免疫细胞的能力,增强机体免疫能对抗肿瘤,也是多方面的努力方向之一。目前,只是停留在入路的门口。癌症也是免疫功能等退行性病变的临床表现。前列腺癌的发病率在我国增长很快,比起其他的癌症,人们的认识还较少。因此,本书对其他癌症只是简短的描述,对前列腺癌的阐述较为突出。

中枢神经系统的退行性病变,已成为减弱老年人生存能力的重要因素,也是临床药学的重要研究领域。推迟或控制帕金森病、阿尔茨海默病、老年人脑血管病的发展能改善老年人的生存质量,是临床药学的重要课题。研究和了解它们的流行病学、病理机制、临床表现和治疗的进展,促进对疾病的控制,提高老年人的生活质量和生存时间,达到延年益寿。帕金森病虽然以随意运动障碍为主要临床特征,但是运动性症状出现时,疾病已经进入晚期,药物已难

于延迟和挽回已经失去的对随意运动的控制能力。现在对疾病的认识,在运动障碍出现前约 20 年,该病的特征性病理改变已经呈现,它侵袭嗅脑的脑区,临床出现嗅觉障碍,对气息不敏感,或感觉不出烧焦的气味,就应注意到可能是帕金森病的早期发病,此时的积极治疗,就有可能延迟或阻止它的病程和发展。阿尔茨海默病(AD)是最常见的老年痴呆症,如果能在 β -淀粉样蛋白的聚集的早期或 tau 蛋白的大量过磷酸化前就关注和预防,对此病症的治疗或将进入全新的领域。药物治疗的时间点要向前推移,从现代生物医学和药学出发,随着对阿尔茨海默病的认识提高,就有可能大大减少和减轻神经退行性的病程的发展和病痛,改观目前对阿尔茨海默病等药物治疗的现状,也会提出新药的研究方向。

在 20 世纪末,我们探索药学教育的方向,参加教育部召开的下世纪药学教育发展会议,在会上我提出“临床药学”的课程和专业。为了在课程设置中建立临床医学的概念而准备开展临床药学的教材建设工作,设想在一本书中阐明现代医学,让药学学生获得便捷的学习临床医学的途径。我们通过很多年的教学探索,先在晚上开设有关临床医学的课程,请江苏省肿瘤医院的朱继荣主任医师(前院长)和放射科主任王宏德主任医师,以及其他临床专家来讲课,结合临床病症、症状、影像学和治疗,介绍临床医学,课程很生动,同学们踊跃参加,学习的兴趣很高。回想一路走来,当年的探索,构成了美好的回忆。

然后,着手建设教材,按照临床疾病的发生概率高低,分为:最常见病,常见病和次常见病,分别用 1 500 字,800 字和 100 字描述。将临床各科的疾病按照这个新标准分类,对浩瀚的临床医学分别处理,使一本书能够装下现代医学的主要疾病,终于在国内形成了第一本教材。在实施临床药学的教学过程中,邀请江苏省人民医院、南京军区总医院、南京鼓楼医院、江苏省肿瘤医院、苏州大学第一附属医院和南京市第一人民医院的临床专家们,执笔撰写临床各章并请来授课,江苏省人民医院的马文珠教授等专家,在无讲课报酬的条件下,十分热心,多次到我校来授课。得到江苏省人民医院老院长黄骏教授和陈家伟教授等大力帮助,鼓楼医院的周志宏教授亲自编写教材,对我们临床药学的课程和教材建设做出很大的贡献,非常感谢他们。

临床药学是一门课程、一门学科,它在不断发展之中,需要药科教学和科研人员、临床药师和临床医师的共同努力。从药学高校介入,从事临床药学的教学和科研,提高改善临床疗效,减轻患者病痛,改善生活质量和延长患者生存时间。

笔者成立了“药学监护专业委员会”，为了搞好临床药学，提供一个学术讨论平台，得到中国药理学会和许多专家教授：林志彬、周宏灏(院士)，杨宝峰(院士)、杜冠华、苏定冯、关永源、袁文俊、王怀良、李学军、李俊、董德利、曾苏、夏培元、刘松林等教授的指导、关心和大力支持。在10年的时间内，几乎每年举办一次国际学术研讨会，国内和国外的许多专家，也获得南京市药学会的支持，共同举办学术会议。在美国，英国，法国，加拿大等的教授：David Trigg、Mike Williams、关超然、Chris Trigg、Xander Wehrens、陈丰源、黄旭培、王慧迪、段大羽、Dennis Wray等，多次出席和参与，或共同组织会议，并在国外重要药学科学的杂志，出版专辑两次，共同研讨药学领域的新发展，对临床药物治疗有新的启示。使中国药科大学在药学监护(临床药学)方面形成很好的学术氛围，在国际上有很大的影响。同时，也获得校内的同仁们(教授们)的协助：于锋、王友群、周建军、丁选胜、汤依群、张广钦、陈丁丁、安鲁凡、李海涛、林生等大力协助。举办国际会议得到国家自然科学基金委、中国药理学会、南京圣和药业股份有限公司、南京海辰药业股份有限公司、上海埃纹斯科贸有限公司、国药控股南京有限公司、常州四药制药有限公司、南京金陵制药厂等，以及我校外办的资助，十分感谢他们大力帮助和支持。

生物医学日新月异，临床药学包括医学和药学，内涵广阔。本书只是窥觐冰山一角。书中图取材于 Kasper DL 的 *Harrison's The Principle of Internal Medicine, 19th edition*，感谢 McGraw Hill 出版社。本书的编写过程中，得到张学贤教授的鼓励和具体帮助，他打印了帕金森病的一半书稿。

对几十年来，感谢中国药科大学的各届校领导，药学院和外办领导的指导、支持和帮助，对我的工作与生活的多多关注，感谢和怀念汪青辰老院长对我的指导和帮助。吴晓明校长在我每次举办国际研讨会都能亲自到会，深表感激。

当前，来茂德校长和徐慧党委书记大力扶持临床药学，建立基础医学和临床药学学院，高瞻远瞩，使临床药学走上新的平台，由此而获得很大发展，我由衷感到高兴。

深怀感激之情，恰逢中国药科大学的80周年校庆，本书也作为一份薄礼，献给中国药科大学，谨此表示我心中的感恩。

戴德哉

2016年4月18日

前言

第一章 老年人器官退行性病变	1
一、我国老年人群	1
(一) 老年人的预期寿命	1
(二) 我国人口老年化	2
(三) 我国老龄化的特点	3
二、老年人器官功能衰竭	3
(一) 衰老的生物学现象	3
(二) 老年人的器官功能衰退表现	4
(三) 老年综合征	12
第二章 老年人与癌症	16
一、癌症生物学特征	16
(一) 癌症形成	16
(二) 癌症转移	17
(三) 癌细胞转移机制	17
(四) 癌症分期	18
(五) 癌症治疗	18
二、老人常见癌症	21
(一) 肺癌	21
(二) 前列腺癌	23
(三) 头颈部肿瘤	34
(四) 消化道恶性肿瘤	37
(五) 乳癌	45

(六) 卵巢癌	48
(七) 子宫颈癌	49
(八) 肾癌	50
(九) 膀胱癌	51
(十) 急性白血病	53
(十一) 慢性白血病	53
(十二) 多发性骨髓瘤	54
(十三) 淋巴瘤	55
三、肿瘤治疗后第二个恶性肿瘤的危险性	56
 第三章 老年人脑退行性病变的基础知识	58
一、脑的结构	58
(一) 大脑的解剖结构	58
(二) 神经元、突触和神经介质	68
(三) 运动系统、感觉系统和自主神经系统	72
二、大脑的功能	73
(一) 随意运动的启动和协调	73
(二) 语言功能和语言障碍	74
(三) 记忆和记忆障碍	75
(四) 大脑功能的代偿和特点	76
三、老年脑的改变	78
四、可能减少脑退行性病变的途径	81
 第四章 帕金森病	84
一、疾病概况	84
二、流行病学	85
三、病理机制	85
四、临床症状和诊断	97
(一) 运动性障碍表现	97
(二) 帕金森病的诊断和类型	98
(三) 运动性障碍出现前的临床表现	99
(四) 帕金森病患者在潜伏期(运动症状前)内的 诊断	100
(五) 病程晚期的表现	102
五、药物治疗	103
(一) 帕金森病运动障碍的药物治疗	104

(二) 运动障碍症状前治疗	110
(三) 非运动症状中精神症状的药物治疗	111
(四) 晚期帕金森病的药物治疗	112
六、脑深部电击的治疗	113
(一) 核团、丘脑与大脑皮层	114
(二) 纹状体-底丘脑	114
(三) 丘脑是纹状体-皮层联系的中间站	115
(四) 纹状体-大脑皮层-纹状体的神经回路	116
(五) 深部脑刺激的实施	117
(六) DBS 与功能性 MRI 和正电子衍射扫描 分析	119
(七) 躯体运动异常的非多巴胺系统控制机制	120
(八) 脑深部电刺激的其他效应	121
(九) 脑深部电刺激的并发症	123
 第五章 老年痴呆症	124
一、概述	124
智能的神经解剖基础	124
二、流行病学	126
三、病理机制	127
(一) 特征性病理改变	128
(二) 神经退行性病变	132
(三) 复合型病理改变	132
四、临床表现	133
(一) 阿尔茨海默病	134
(二) 血管性痴呆	135
(三) 额颞痴呆	136
(四) 帕金森病痴呆	137
五、诊断	137
(一) 智能测试	138
(二) 体格检查	138
(三) 影像学检查	140
六、药物治疗	143
(一) 改善智能的对症治疗	143
(二) 可能影响痴呆疾病过程的药物	145

(三) 控制痴呆症精神症状的药物	146
(四) 治疗伴随疾病的药物	147
(五) 增强智能的活动及护理	147
第六章 脑血管疾病	149
一、概述	149
二、缺血性脑卒中	149
(一) 流行病学	150
(二) 病理学改变	150
(三) 临床表现	160
(四) 诊断	161
(五) 治疗	162
(六) 预后	165
三、脑出血脑卒中	166
(一) 临床脑出血的类型	166
(二) 临床表现	168
(三) 诊断	170
(四) 治疗	170
(五) 预后	171
第七章 脑肿瘤	173
一、概述	173
二、颅脑肿瘤的病理	173
三、脑胶质瘤	174
四、临床表现和诊断	175
五、脑肿瘤的治疗	176
六、脑膜瘤	178
七、许旺细胞瘤	178
八、其他颅内原发性肿瘤	179
九、转移到脑内的肿瘤	180
参考文献	183
后记 怀念我的母亲戴德言医师	189
彩色附图	

第一章 老年人器官退行性病变

个体在经历生长,发育和一段生存时间后,不可避免地出现衰老,这是生物学的规律,各个生物体必须经历的过程。另一方面,随着生物医学的研究深入,人类生存时间的长度也在逐年增加,衰老的生物学现象好像在我们的面前在一步一步地后退。而在老年人群的生理变化,机体各器官的功能逐步趋向衰弱,在80岁以上的高龄老年人群中尤为显著。高龄老年人往往有一种或几种慢性病缠身,而且急性病的严重程度也有显著加剧,对老年人的生存时间构成严重的威胁。老年人已构成了一个多病体弱的群体,需要更多的社会关怀和医疗救助。了解有关器官功能的衰退,有利于老年人延年益寿。

一、我国老年人群

根据我国2015年人口普查的最新数据,我国老年人群的总量已占总人口的15.5%,80岁以上的高龄老年人口增长很快。长寿指数(每千名65岁以上老人中,90岁以上的人群的数量)也有明显的增长,但统计数据在各地区间相差较大。

(一) 老年人的预期寿命

随着年龄增长,越高龄者,预期生存时间越短(表1-1)。可预测高龄老年人群的生存时期期望值,因为当前的社会进步、医疗设施的改善、新药研究的进展,所以有所提高。对老年人群的预期生存年数和无病生存年数,分列于下表。

表 1-1 老年人群的预期平均生存年数和无病生存年数*

年龄(岁)	平均生存年数(年)		无病生存年数(年)	
	男性	女性	男性	女性
65~69	14(13)	20(20)	10(9)	12(11)
70~74	13(12)	16(16)	9(8)	9(8)

续 表

年龄(岁)	平均生存年数(年)		无病生存年数(年)	
	男性	女性	男性	女性
75~79	11(10)	14(13)	8(7)	8(7)
80~84	9(7)	11(10)	7(5)	6(5)
≥85	8(7)	9(8)	4(3)	4(3)

* 表中数据引自 Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, 6th edition. 再按南京市 2014 年的期望寿命: 男 79 岁, 女 81 岁, 对预期生存年数稍作修改。括号中数字, 为该文中原先的估计

老年人的预期寿命与地域关系

我国的南方地域, 气候温和适宜, 雨水充沛, 适宜老年人居住, 在较多的地区, 长寿老人多。按中国科学院的 2015 年人口普查的统计, 高龄长寿人群主要聚居在长江三角洲、珠江三角洲、东南沿海、川渝和中原等地区, 雨水充沛的丘陵及冲积平原。

全国的超高年龄老人的地区分布见表 1-2。

表 1-2 全国各地区长寿指数的排名*

1. 海南 29.46	7. 山东 18.48	13. 江西, 湖南 15.31	19. 云南 13.65	25. 陕西 11.11
2. 上海 27.17	8. 浙江 18.2	14. 安徽 15.09	20. 吉林 13.3	26. 山西 10.19
3. 广东 26.62	9. 河南 17.26	15. 辽宁 14.74	21. 湖北 13.1	27. 宁夏 9.82
4. 广西 24.99	10. 四川 17.19	16. 北京 14.61	22. 河北 12.64	28. 内蒙古 8.22
5. 福建 20.69	11. 重庆 15.95	17. 新疆 14.01	23. 黑龙江 11.99	29. 甘肃 8.07
6. 江苏 19.29	12. 天津 15.4	18. 西藏 13.73	24. 贵州 11.61	30. 青海 6.91

* 表中数据引自: 中科院地理研究所研究员. 中国长寿地图. 报刊荟萃, 2016, 0(2): 57.

长寿人群聚居的地方不一定是在远离城市的乡村和山区, 长寿是综合许多因子的结果。青山秀水当然很重要, 而居住在城市里的人们, 如上海等大城市中, 医疗条件较好, 方便就医, 也是十分重要的长寿因子。环境的改善, 医疗条件、经济收入和社会文明程度的提高, 均是寿命延长的重要因数。

(二) 我国人口老年化

人口老龄化是当前社会高度关心的现象, 我国人口老龄化同时, 老年人群的失能化、空巢化、少子化等问题也显现出来。同时出现许多医学问题。

从 2015 年到 21 世纪末, 按照我国老龄委估计, 中国人口老龄化将显现三个阶段。

第一阶段, 老龄人急速增长。2015~2035 年, 老年人口年均增长 1 000 万

人,从 2.12 亿增加到 4.18 亿。老年人口将由 15.5%升至 28.7%。

第二阶段,缓速发展。2036~2053 年,老年人口年均增长 380 万人,从 4.18 亿增加到 4.87 亿,老年人口升到 34.8%,多于总人口的 1/3。人口高龄化特征明显,80 岁以上的高龄人口从 0.6 亿增加到 1.18 亿,新增老年人口超过八成是高龄老人。

第三阶段,平稳发展。2053~2100 年,老年人口与其他年龄段人口共同减少,从 4.87 亿减少至 3.83 亿。老年人口在 32%~34%区间浮动,形成相对稳定的老龄化高峰平台。

我国老年人口中失能和半失能老年人占老年人总数的 19%,其中完全失能达到 6.4%,这给医疗和照料护理带来了巨大压力。目前我国老年空巢家庭率已达 50%以上,大中城市高达 70%。

(三) 我国老龄化的特点

我国地域广大,东部沿海地区和西部内陆地区相比,东部比西部先一步老龄化;城市人口众多,农村中的人口更多,总的来看,农村人口比城市先老化,

中国的老龄化发展还存在不平衡的问题,出现“东部比西部先老”和“农村比城市先老”的问题,这是指老龄人口的比例在东部地区和农村中,先达到老年人口 10%的比例。

上海市于 1979 年进入老龄化社会,是我国最早进入老龄化的地区,而西部地区 2015 年刚刚进入老龄化社会,东西部之间相差达 30 多年。

目前我国农村老龄化比例比城市高 1.24%。根据预测,2020 年农村老龄化将率先达到 20%,比城市高 5%;到 2030 年达到 29%,比城市高 7%,并将持续到 2040 年。由于区域发展不平衡,东部老龄化明显快于西部。

上面所述的我国老龄化的现状和发展,已经正在发生改变。我国计划生育的二胎政策已全面展开,应会明显改善人口迅速老龄化的现状,使社会人口结构得到明显的改善。

二、老年人器官功能衰竭

(一) 衰老的生物学现象

长寿人群与外界生存环境的关系密切,而最主要的因素还是基因。青年人随着年龄的增长,许多器官、组织和细胞逐步出现衰老,这是生物学的自然过程。

衰老过程是综合性多种因子对细胞损伤,其中年龄的增长是个重要因子,由于长期累积所形成的对基因的损害,具有进行性,涉及多种体内稳定系统的

功能丧失。环境适宜、基因健康是构成防御衰老的重要因素。

许多年来对人体衰老的研究,形成的假说很多。炎症因子的增多是构成衰老的主要因子。这种现象会与多种炎症激活因子和跨膜信息通路有着千丝万缕的关系,其中,也注意到5-酯氧酶活性的过度激活,使脑内神经元和血管内皮细胞出现衰老。磷脂和二乙酰甘油在磷脂酶A₂的催化下生产花生四烯酸,再由5-酯氧酶在5-酯氧酶激酶(FLAP)的激活下,生成白三烯的前体化合物5HPETE,它不稳定,而后生成较稳定的5HETE,由此生成白三烯A₄,再转化为白三烯B₄,后由谷胱甘肽-S-转移酶生成白三烯C₄。而白三烯C₄就是引发多种疾病的炎性介质。

炎症因子随着年龄的增长而慢慢地积聚,干扰细胞中线粒体的功能,线粒体有病变导致ATP生成减少使细胞的功能降低,线粒体的膜电位降低,氧自由基的生成过多,加剧线粒体中的产能效应下降。线粒体与内质网紧密毗连,氧自由基易于透过共同的膜进入内质网。内质网是胞内合成活性蛋白质的场所,内质网中蛋白生物合成要经过正确的肽链叠合,可是有大量氧自由基在内质网中的存在,干扰细胞内合成的多肽的叠合过程,出现错误的叠合或无叠合反应,细胞出现内质网应激,生成蛋白因出现差错而失去了活性,生成无效蛋白,以及细胞内钙平衡的失调等,使神经细胞和心血管系统的细胞遭受损失,部分出现细胞凋亡,细胞增补能力下降,逐步呈现衰老征象。细胞的数量在老年人中减少和每个细胞中亚细胞结构的损伤和功能出现缺陷,最终演变为体内各系统的功能降低,出现临床病变的症候。

(二) 老年人的器官功能衰退表现

老年人常患有慢性器官功能衰退,这是老年细胞的退行性病变在多方面的表现,据估计,65岁以上的老年人中,约80%有一种以上的器官功能衰退。一部分老年人由于器官功能衰退,使日常活动受到阻碍,居家时间增多,这部分人的比例和年龄关系如下:65岁以上约5%,75%以上的约15%,80岁以上约25%。慢性器官功能的衰退构成基础病变,成为80%老年人的死亡原因。

老年人的寿命有性别差异,女性长于男性,这与基因等多种因子相关。免疫功能直接与生存时间相关。执行免疫功能的T细胞,它的总数在年轻时一直维持恒定,是保持正常免疫功能的基础,成年后随着胸腺的逐年萎缩,T细胞随之减少。循环中的T细胞通过增殖以弥补T细胞的不足。在老年人机体中增殖的T细胞仍不能弥补由于流入外周形成的T细胞池逐步减少,导致免疫功能呈现衰退,于是机体对感染的抵抗力下降而易于被细菌感染。这过程中,女性的T细胞数量保持的时间长于男性,这与T细胞、B细胞、巨噬细

胞、树突细胞、细胞因子的释放、免疫球蛋白抗体等有关,并且也与性激素作用的男女差异有关,虽然这种差别是微妙的。一般说,雌激素的作用是激活和上调,雄激素的作用是抑制和下调,因此男性更容易被细菌、病毒、寄生虫、真菌所侵袭,尽管这方面未被充分得到证实。而另一种解说,可能由于男性较女性更容易接触到这种感染,而不是由于他们对感染的反应能力的差异。这可能部分地解释性别对寿命的影响。

65岁以上人群,各种疾病的病死率男性高于女性,在恶性肿瘤如肺癌和心衰的差别均很明显。而血中胆固醇在60岁以上老年人中,女性高于男性。LDL(低密度脂蛋白)男女间差别不大,而HDL(高密度脂蛋白)在女性明显高于男性。因此,心血管病的危险度在女性较低。

性别造成的疾病和死亡率的差异,男性高于女性的疾病:心脏病(2倍)、恶性肿瘤(1.5倍,呼吸系肿瘤3.4倍)、慢性阻塞性肺病(8.9倍)、车祸(2.9倍)、肺炎和流行性感(1.8倍)、肝硬化(2.2倍),自杀(3.3倍),动脉硬化(1.3倍)等。糖尿病无差别。女性多于男性的疾病:桥本甲状腺炎(高10倍)、原发性胆汁性肝硬化(9倍)、慢性肝炎(8倍)、急性肝炎(8倍)、毒性结节性甲状腺肿(7倍)、系统性红斑狼疮(6倍)、硬皮病(3倍)、类风湿性关节炎(2.5倍)、特发性血小板减少症(2倍)、多发性硬化症(2倍)、自身免疫性溶血(2倍)。

许多疾病的发病多与炎症因子的增多有关,脑功能的衰退,也表现在老年人群中炎症因子明显增长,炎症是复杂的机制,其中NF- κ B的激活,形成中心环节。NF- κ B可由氧自由基(O_2^-),肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素-1(IL-1),脂多糖(LPS)和凝血酶等激活,被激活的NF- κ B,使生成大量的白介素-6(IL-6),白介素-8(IL-8),单核细胞诱导因子-1(MCP-1),环氧合酶-2(COX-2),它们分别使CRP STAT-3(IL-6)增多,诱导中性粒细胞(IL-8),单核球(MCP-1)以及前列腺素(COX-2)增多,造成炎症状态,构成老年人群的疾病基础,在肿瘤,心、肾、脑的代谢综合征和退行性病变等发病机制中,均有炎症机制的重要参与。NF- κ B的激活,在炎症机制中是关键生物分子。

年龄增长在细胞核和亚细胞结构中均呈现结构和功能障碍,如出现多种器官的功能退化,构成疾病。许多老年个体出现肿瘤和神经系的退行性病症等临床表现(表1-3),个体间老年病中的表现,有明显差异。在老年人群中发生的概率方面,有高有低。列表如下。

老年人群的功能贮备均有显著地减弱,在应付额外的应激状态时,就会呈现功能的障碍,代偿机制的缺损,表现为易损性的特点。在年轻人完全可以承受的应激状态下,老年人就会呈现显著的器官病变,表现出功能衰竭,以致死

表 1-3 正常老年人群易于出现功能衰退的临床表型的概率(%)^{*}

功能衰退(%)		功能衰退(%)		功能衰退(%)		功能衰退(%)	
白头发	99	视力减退	34	心律失常	17	骨折	7
肌肉疲软	93	听力减退	31	缺血性心脏病	15	高血压	7
大脑萎缩	83	高胆固醇血症	28	焦虑	14	白内障	6
面部皱纹	83	尿路感染	22	骨质疏松	12	神经病变	4
充血性心力衰竭	49	头晕	22	老年痴呆症	12	抽筋	4
癌症	49	精神症状	21	贫血	11	帕金森病	3
脱发	49	关节炎	19	胆石症	9		
小脑萎缩(步态不稳)	35	2 型糖尿病	17	动脉硬化	8		

^{*} 表中数据引自: Scheibye-Knudsen M, et al. A novel diagnostic tool reveals mitochondrial pathology in human diseases and aging. AGING, 2013, 5: 192-208.

亡。老年人器官功能衰减可衍生出许多疾病。表现在许多器官的功能逐步衰弱、免疫的监控功能减弱和失效、对肿瘤细胞的失控,这些因素使老年人对多种肿瘤形成多发和高发的态势,病死率也随之提高。

老年人群发生心力衰竭和肿瘤的概率约为 50%,发生视力或听力降低的约为 1/3,出现各种老年性神经退行性疾病,将上表中有关数据相加,约占 90%。

就器官功能的一些方面,讨论如下。

1. 肾功能衰退

肾脏是重要的生命器官。肾功能随年龄增大而降低,是构成老年人功能缺陷的重要方面。老年人低下的肾脏生理功能在应对多种生理和病理的应激状态时,常常出现肾功能低下、严重病理性改变、急性肾衰等威胁生命的危象。80 岁以上的高龄的老年人群要警惕慢性肾功能不全(chronic renal insufficiency)的存在和潜在的发展。

评价肾功能可测血中肌酐的含量,推算肌酐清除率(C_{cr})判定肾功能,正常值为 100 mL/分钟,当降到 <50 mL/分钟,认为出现肾功能不全。如 $C_{cr}<15$ mL/分钟,则是严重的肾功能不全,氮质血症非常明显,需要血透降低血中堆积代谢废物和含氮产物,以维持生命。肌酐清除率在 30~40 岁时一直稳定,而后每 10 年降低 8 mL/(min · 1.73 m²)。在 80 岁以上的高龄老年人群中,部分人群的肾脏处于肾功能损害的边缘状态。

(1) 老年人肾功能易于衰退: 肾功能障碍在临床可区分为 4 期。① 肾功能代偿期,肌酐清除率 $C_{cr}<50\%$,血中肌酐浓度(Cr) $<133\text{ }\mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dL),无临床症状。高龄老年人中相当多的人群处于这种状态。② 氮质血症

期, C_{cr} 在 25%~50% 间, 血肌酐在 133~221 $\mu\text{mol/L}$ (1.5~2.5 mg/dL)。此期, 夜尿增多, 轻度贫血。当出现应激状态时, 如劳累、感染、感冒、进食过量蛋白质食物等, 会加剧氮质血症和偶有恶心、呕吐、腹泻等。③ 肾衰竭早期(尿毒症早期), C_{cr} 在 10%~25%, 血肌酐为 221~442 $\mu\text{mol/L}$ (2.5~5.0 mg/dL), 贫血明显, 消化道症状明显, 有轻度代偿性酸中毒和钙磷代谢异常, 无明显水盐代谢紊乱。④ 肾衰竭终末期(尿毒症晚期), $C_{cr} < 10\%$, 血肌酐 442 $\mu\text{mol/L}$ ($> 5.0 \text{ mg/dL}$), 尿毒症临床症状明显, 出现严重恶心、呕吐和神经症状, 水盐代谢和酸碱平衡均有障碍。

在应激状态下, 老年人肾功能减弱病情可按照①~④步步发展, 超高龄人群容易迅速恶化, 进程在几天内完成, 危及生命。

(2) 老年人的肾皮质(功能单位)的重量减少: 肾血流量从 30~40 岁的每分钟 120 mL, 下降到 80 岁时的 600 mL, 肾皮质的血流量下降明显, 肾脏重量尤其肾皮质的重量, 也与血流量一样明显减少。肾皮质富含肾小球的组织重量在老年人中明显降低, 而肾髓质重量不改变。老年人的肾小球硬化病变明显多于年轻人, 在 70 岁以上一般 $> 12\%$, 而 30~40 岁仅 1%~2%。老年人肾功能的降低, 与肾小球的硬化; 玻璃样病变; 肾小球的小动脉内腔缓慢闭合; 邻近肾髓质的肾小球的入球动脉与出球动脉间的短路现象明显增多, 使流进肾小球的血流被旁路, 进入肾小球血流减少, 造成肾滤过率降低, 肾脏的尿浓缩功能降低有关。另一方面, 出现高过滤状态, 通透性的选择性降低, 蛋白质的通透性加大, 出现大量蛋白尿, 进一步损害肾小管。最终导致老年人肾小球和肾小管均硬化。肾内较大动脉或出现硬化现象, 在 70 岁以上的健康老年人的肾内就已较普遍存在, 它的出现率接近于年轻人患有高血压的概率。同时, 老年人的肾素-血管紧张素-醛固酮系统也有明显改变, 肾素在老年人机体中会降低 30%~50%, 使醛固酮降低 30%~50%。这些因素使老年人易于脱水且对口渴的感觉减弱, 不利于体内的水平衡, 使老年人对损害肾功能的致病因素敏感。

(3) 肾小球高过滤现象: 肾小球的数量在老年人群中降低, 而缓慢的肾内间质和肾小球纤维化, 使有效的肾单位(肾小球和肾小管)不断减少, 糖尿病和高血压会加速这一过程。老年人肾单位的数量削减, 又出现肾小球高过滤, 剩余的肾小球的负担加重, 老年人的肾内入球动脉扩张, 增加肾小球内静水压, 出现高渗出, 肾小球的基底膜对渗出的选择性明显降低, 血浆白蛋白的滤出增多, 原尿中白蛋白增多流向肾小管, 白蛋白会渗入肾小管细胞的间歇, 在那里引起慢性间质性炎症反应, 损害肾小管的结构与功能, 最终出现肾小管硬化, 加重肾功能的丢失。在这些病理机制中, 肾小球的系膜和基底膜也出现明显的病变, 炎性物质的增多和跨膜信息系统出现异常, 构成老年人慢性肾功能逐