

·述 评·

老年多器官功能不全综合征的肺启动机制

王士雯

随着我国进入老龄化社会,老年人的健康问题逐渐成为人们关注的热点之一。近年来,老年多器官功能衰竭(MOF)的基础和临床研究已取得了初步的成果,老年多器官功能不全综合征(MODSE)也受到临床和基础研究工作者的重视。在我们的临床工作和实验研究中,老年人和老龄动物的多器官功能衰竭、多器官功能不全综合征现象甚为普遍。与普通意义的多器官功能衰竭、多器官功能不全综合征不同,MOF 和 MODSE 有其自身的特点。这些特点包括:发生于老年人;诱因多是较轻微的病因,如普通感冒等;基础病变复杂多样,可隐匿起病;可反复多次发生,很难完全恢复健康状态;老年病人的反应性差,临床工作中很容易被忽略;有独特的病理生理过程。除了上述特点外,MODSE 的一个很重要的特点为:有 2/3 病例起因于呼吸系统疾病,如感冒、肺炎等。由此我们提出了 MODSE 的肺先导假设。那么,MODSE 的肺启动机制是什么呢?

我们认为,肺脏在 MODSE 的发生和发展过程中可能起这么几方面作用:① 机体衰老过程中,肺是最易损器官(中医肺为娇脏),肺脏功能损害可导致机体其他器官相继发生器官功能障碍;② 在衰老基础上,在其他器官疾病发生过程中,通过肺的介导,促进了 MODSE 的发生和发展;③ 肺是机体进行气体交换的必经器官,随着肺老化进展,肺脏的生理功能减退,多器官氧供减少促进了其他器官功能改变和老化过程,可能直接导致了其他器官功能障碍的发生。

1 老年人呼吸系统疾病是引发 MODSE 的首要原因

首先,随着机体的老化,老年人呼吸系统结构和

功能变化为感染性疾病的发生打下了基础。与成年人相比,老年人的鼻尖下垂,吸气时易于形成湍流;鼻腔周围组织萎缩,气流阻力增加;口腔及咽部的常驻菌群发生改变,咽部反射减弱,易于造成误吸及由误吸引起的肺部感染;气道纤毛上皮细胞减少,纤毛运动减弱,而杯状细胞增多,分泌物粘稠不易排出。这些使各种致病菌和条件致病菌易于侵入老年人的呼吸系统。分泌型 IgA 的减少和功能降低,使呼吸道局部的免疫功能减退;全身细胞免疫和体液免疫功能的降低,使肺间质免疫功能减退。这些使入侵的致病菌易于繁殖造成感染。在我们的一组统计资料中,老年人住院死亡的最常见诱因是上呼吸道感染和肺炎(约为 75%)。全国范围的统计资料表明,最近 15 年来呼吸系统疾病一直为我国县以下地区老年居民死亡的首要原因,在城市居第 3 位。

在肺脏衰老的同时,主要脏器老化所致的结构与功能改变为 MODSE 肺先导机制的发生创造了条件。老年人心肌逐渐发生褐色萎缩,致心脏功能减退。65 岁老人心排量仅为 25 岁时的 40%;心肌功能储备在 70 岁时仅为 50 岁时的 50%;血管系统也发生明显改变,弹性纤维减少,胶原纤维增多;心血管系统内的分泌功能改变也十分明显,80 岁老年人静息时血浆去甲肾上腺素的含量是 30 岁青年人的 2 倍。消化系统的结构、分泌和运动功能均有相应改变。胃肠道肌肉萎缩、分泌功能降低、消化吸收功能减弱。肝脏的合成、解毒、药物代谢功能下降,易于发生药物性肝损害。胰腺萎缩、分泌功能降低,同时胰酶的活力也明显降低。老年人肾脏萎缩,80 岁时肾脏重量较 50 岁以前减少 20% 以上,肾小球数量明显减少,肾单位在 70 岁时较 50 岁以前减少 1/2~1/3,肌酐清除率下降 50% 以上。这些已经处于功能不全边缘的器官,在肺部感染发生时的低氧环境下很容易发生器官功能进一步损害,形成多器官功能不全。国内外的许多资料表明,老年人肺炎的特点之一是容易产生肺外器官并发症,常见的有心律失常、心力衰竭、肾脏功能不全和衰竭、肝脏功

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:王士雯,女,教授,从事老年心脏病学和老年急救医学研究,中国工程院院士,中国人民解放军总医院老年心血管病研究所所长,电话:010-66936761

能障碍等。

老年人肺炎时造成 MODSE 的机制除了低氧血症、酸碱与水电解质失衡外,还受血流动力学改变的影响,各种炎性因子的作用也不容忽视。在老年人患肺炎时,血浆炎性介质的浓度不是像年轻人那样在感染初期即明显升高并很快降至正常。由于老年人肺内巨噬细胞等参与炎性反应细胞的反应性降低,炎性刺激引起炎性介质升高的过程发生缓慢,峰值浓度较低,但持续时间明显延长,这可能是老年人肺炎相对迁延难愈的原因之一,也是造成远隔器官功能障碍的重要因素。例如,重要的炎性介质肿瘤坏死因子 α (TNF α),不仅有促进机体炎性反应瀑布效应发生的作用,更能直接作用于不同组织细胞,通过多种信号通道转导,对组织细胞的功能及亚细胞结构产生直接损伤作用,如促进凋亡、增强氧应激损伤、造成线粒体功能障碍、促进其他炎性介质产生等。而多种炎性介质的共同作用可能是 MODSE 形成和发展的重要通路。在炎性介质发生作用的同时,由于老龄机体免疫系统功能减退,抗炎反应会较弱,这为炎性因子对远隔器官的损伤提供了机会。在几组有关肺炎的统计资料中,老年人肺炎的发生率占肺炎病人总数的 12%~20%;在因肺炎死亡的病例中,老年人占 70%~75%。这充分说明肺炎对老年人全身各系统功能的影响。

2 随着肺老化的进展,肺脏生理功能减退,促进了其他器官功能改变和老化过程,可能直接促进了肺外器官功能障碍的发生

肺脏不仅是一个呼吸器官,而且是重要的代谢器官。体内许多物质的生成、释放、激活和灭活等代谢过程都在肺脏进行。肺脏重要的生理功能决定了肺脏本身功能障碍必然导致肺外器官的功能变化。

老年人胸廓由成年时的扁圆形变为桶状,膈肌等呼吸相关肌肉萎缩,这使呼吸肌肌力减弱;腹腔脂肪沉积,影响呼吸时膈肌的运动幅度;老年人小支气管肺泡管及肺泡增大、肺泡数量减少并硬化、肺泡隔弹性纤维减少使肺的顺应性降低、小气道周围支持减少使呼吸时易于萎陷;肺泡增大、毛细血管床减少致使气/血比例失调;这些都使老年人呼吸功能减退。例如,老年人的肺活量明显下降,80 岁时肺活量仅为 20 岁时的 50%;也有报道认为肺活量降低

的发生与心肌梗死发生率呈直线相关;随着肺活量的降低,老年人死亡率明显增加。成年人的平均呼吸频率为 14.4 次/min,而老年人 19.1 次/min;由于气体弥散面积减小和氧弥散障碍,老年人血氧分压会明显下降(成年人 >95mmHg,老年人可降至 75~80mmHg)。老年人呼吸功能的储备明显降低。另外,大量尸体解剖资料显示,肺实质在肺容积中的比例随增龄而减小,成年人为 10%~11%,老年人仅为 7%。这提示老年人肺脏功能可能在多方面发生了明显的改变。

老年人肺功能减退造成的动脉血低氧状态长期存在,可能是造成肺外器官功能损害的直接原因。缺氧直接影响组织的能量代谢,使各种组织的功能降低。例如缺氧使心肌电活动不稳定,易于诱发心律失常;慢性缺氧可促进心肌的纤维化;缺氧状态下肺脏小血管的收缩,肺动脉压增高,是造成肺心病的重要原因,可促进心力衰竭的发生。缺氧还可引起内脏血管收缩,造成肾脏血流减少,促进肾脏功能障碍;缺氧使肝脏细胞凋亡增加,纤维组织增生,肝功能损害。这些都促进了机体的老化和多器官功能障碍的发生。

3 老年人肺外器官疾病通过肺的介导促进 MODSE 的发生和发展

机体是一个整体,各个器官功能均有相互关联。肺脏作为全身血液的氧合器官,由于其特殊的功能和结构,同时也是全身血液的滤过器官。来自不同组织器官的细小栓子、侵入血液的细菌、各个器官产生的炎性介质和代谢产物都要经肺脏的滤过。这也为肺脏的损伤创造了条件。

肺脏还是一个易损器官,肺外器官疾病时很容易造成肺脏损伤。肺脏有丰富的血管床,在这里血流缓慢,含有丰富的炎性细胞,如巨噬细胞/单核细胞系统。这些细胞系统的存在,为炎性反应造成肺脏损伤提供了发病基础。在烧伤病人中,肺脏对烧伤引起的继发性损伤最为敏感;在外科监护室中,老年病人手术后肺炎的发生率较成年人明显增加;在老龄动物的实验中,经静脉注射内毒素最先引发的器官损伤发生在肺部,表现为动物呼吸困难、动脉血氧分压降低、肺脏体积增大、大体标本可见肺表面有点片状出血、镜下可见支气管上皮细胞破坏、肺间质

和肺泡出血水肿、肺泡隔水肿增厚、有大量炎性细胞浸润等,其他器官的损伤在时间顺序上远落后于肺脏。

随着老年肺损伤的发生和发展,肺功能障碍的恶化又为肺外器官功能障碍提供了条件。老年人肺功能储备已经明显降低,肺损伤的出现必然造成肺功能进一步损害,随之发生的就是肺外器官功能的序贯性损伤,直至出现 MODSE。

4 老年多器官功能不全综合征肺启动机制研究的展望

首先,建立老年多器官功能不全综合征的动物模型。在整体、组织器官分别建立多器官功能不全和单一器官功能不全的模型,并从细胞水平对老化细胞的功能特点进行探讨,为寻找 MODSE 可能的启动因素提供实验基础。另外,建立老年原发性器官功能不全和继发性器官功能不全的灵长类动物模型,如酵母多糖模型和缺血缺氧模型等,比较各类模型的诱发因素、病理特点和发生发展过程的异同,为全面认识其发生机制提供研究基础。

研究老年人肺脏的病理和生理改变特点,以及它在 MODSE 中可能的作用。研究肺老化造成的全身重要器官的缺氧或缺氧复氧损伤。研究老龄肺在氧代谢变化中的特点及对 MODSE 启动的影响。阐明肺表面活性物质和多肽水解酶等在老年肺和 MODSE 的变化规律及其作用。研究肺功能障碍时生物学调理介质-效应介质系统对其他器官功能的影响。研究肺启动后到 MODSE 发生的信号转导内容、方式和启动机制。研究器官衰老与 MODSE 发生机制的共同问题与相互关联。间隙连接是细胞间交流信息和分子进行通讯的结构,参与细胞生长分化和调控。老年人重要脏器的功能存在神经递质、激素以及各器官自身分泌活性物质通过旁分泌途径进行的局部调节、细胞内自分泌调节,共 4 个层次的

调节机制,而且性质和作用不同,并形成一个多调节因子的复杂调节网络,这种网络在器官衰老和 MODSE 发病中可能具有重要的意义。细胞内和细胞间的信息交换可能是导致器官功能代谢、形态结构改变随龄变化的共同基础。从器官衰老发生与发展过程入手,在微观层次研究以及多层次研究的基础上,对老年人器官功能活动(增长与衰退、收缩与分泌)的调控及其网络整合机制、分子发生机制、间隙连接通讯和信号转导进行研究。

针对老年多器官功能不全综合征的肺启动机制和关联因素制定防治策略和措施。正常情况下,每一种生物学调理介质-效应介质系统都呈现机体的正常反应,机体的某些反应增强和减弱,可能是器官衰老和老年病的重要病因。因此,依补充不足、供给所需、去除过剩、拮抗过强的原则,以器官衰老和 MODSE 启动机制及关联因素为研究突破中心,探索阻断器官功能不全的途径和措施,为老年疾病的防治提供技术和思路。

总之,MODSE 肺先导机制的假说是不同于一般多器官功能不全综合征及衰竭的其他器官启动学说的新观点,为老年 MODSE 的治疗提供了理论依据及新的理念。既往对老年多器官功能衰竭的研究,主要着眼于器官衰竭这一病程的终点,随着肺启动与先导假说的提出,将会使人们真正纠正过去只强调器官功能衰竭标准的偏差,而忽略器官功能衰竭前的早期预警和治疗,开始从病程发展的总体上看待这一综合征。虽然这一新假设的基础来源于大量的临床资料与一部分实验研究,但重要的是通过对肺启动假说的研究,将研究重点由治疗引向预防,这不仅是防治和避免 MODSE 发生的核心,而且可能为预防器官衰老和防治重要老年疾病提供一个新的切入点。

(收稿日期:2002-04-26)

(本文编辑 周国泰)