

控与许多疾病的发生有关,包括不育症。生精细胞凋亡的检测方法可采用电泳法或末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧核苷酸原位末端转移酶标记法(TUNEL)等,但这些方法操作较繁琐、主观性大,不宜常规使用。现在通常用 Annexin-V FITC/PI 双标记后上流式细胞仪检测生精细胞凋亡情况。Annexin-V 是一种 Ca^{2+} 依赖性磷脂蛋白,凋亡早期 Ca^{2+} 升高,磷脂酰丝氨酸(Ps)由质膜内层转移至外层,Annexin-V 与 Ps 有特异性结合。因此标记了的 Annexin-V 作为荧光探针,与凋亡外侧暴露的 Ps 特异性结合,用流式细胞仪检测其凋亡,Annexin-V FITC/PI 是一种灵敏、准确、快速的方法。FCM 检测精子凋亡是一种迅速、准确、客观、可靠的评估精子功能和男性生育力的新方法^[13-14]。

7 讨 论

通过 FCM 的检测可以得到精液不同时期的细胞数据及精子形态指标,对临床诊断精子发生障碍的性质、原因和程度提供了客观的依据。对少、弱精子和无精子症的判断、治疗及疗效的观察可作正确的评价。

流式细胞仪在临床上的广泛应用为精子内部结构和功能的检测提供了一个新的思路。FCM 可以对精液常规检测进行补充,对男性不育的诊断和治疗及优生优育具有重要的意义。

参考文献

[1] 周鑫,夏欣一,曹奇,等. SYBR-14/PI 双染法流式细胞术检测精子质膜完整性的研究[J]. 中华男科学杂志,2010,16(7):589-593.

[2] Bollwein H, Fuchs I, Koess C. Interrelationship between plasma membrane integrity, mitochondrial membrane potential and DNA fragmentation in cryopreserved bovine spermatozoa [J]. *Reprod Domest Anim*,2008,43(2):189-195.

[3] Perticarari S, Ricci G, Granzotto M, et al. A new multiparameter flow cytometric method for human semen analysis [J]. *Hum Reprod*,2007,22(2):485-494.

[4] Christensen P, Boelling D, Pedersen KM, et al. Relationship between sperm viability as determined by flow cytometry and nonreturn rate of dairy bulls [J]. *J Androl*,

2005,26(1):98-106.

[5] Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment;a test whose time has come[J]. *Fertil Steril*,2005,84(8):850-853.

[6] Fuentes-Mascorro G, Serrano H, Rosado A. Sperm chromatin[J]. *Arch Androl*,2000,45(3):215-225.

[7] Riley-Vargas RC, Lanzendorf S, Atkinson JP. Targeted and restricted complement activation on acrosome-reacted spermatozoa[J]. *J Clin Invest*,2005,115(5):1241-1249.

[8] Petrunkina AM, Gropper B, Gunzel-Apel AR, et al. Functional significance of the cell volume for detecting sperm membrane changes and predicting freezability in dog semen[J]. *Reproduction*,2004,128(6):829-842.

[9] Marchetti C, Jouy N, Leroy-Martin B, et al. Comparison of four fluorochromes for the detection of the inner mitochondrial membrane potential in human spermatozoa and their correlation with sperm motility[J]. *Hum Reprod*,2004,19(10):2267-2276.

[10] 夏欣一,吴永明,侯保山,等. JC-1 单标法流式细胞术检测精子线粒体膜电位的研究[J]. 中华男科学杂志,2008,14(2):135-138.

[11] 邢荣威,赵大伟,马圣君,等. IgA 抗精子抗体对精子顶体反应的影响[J]. 中国男科学杂志,2005,19(6):37-39.

[12] Rasanen M, Agrawal YP, Sarikoski S. Seminal antisperm antibodies measured by direct flow cytometry do not correlate with those measured by indirect flow cytometry, the indirect immunobead test, and the indirect mixed anti-globulin reaction[J]. *Fertil Steril*,1996,65(1):170-175.

[13] Oosterhuis GJ, Vermes I. Apoptosis in human ejaculated spermatozoa [J]. *Biol Regul Homeost Agents*,2004,18(2):115-119.

[14] 王芳,罗婧,王丽婷,等. 流式细胞仪检测正常男性精子细胞凋亡[J]. 第三军医大学学报,2009,31(2):184-185.

(收稿日期:2011-03-25)

ABO 血型变异的研究进展

马海芳(广西壮族自治区疾病预防控制中心,南宁 530028)

【关键词】 ABO 基因; 血型变异; ABH 抗原变异; 研究进展

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.15.047 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)15-1877-04

ABH 血型抗原是在红细胞、内皮细胞、上皮细胞表面的糖蛋白或糖脂类蛋白质上发现的碳水化合物结构。血型物质的前体 H 物质受糖基转移酶的修饰和控制。糖基转移酶是由 ABO 基因的 1 对等位基因决定,而红细胞上的 H 抗原则由 FUT1 基因控制的岩藻糖基转移酶所决定。A 抗原由 N-乙酰半乳糖胺修饰 H 抗原表达;B 抗原由半乳糖胺修饰 H 抗原表达;O 抗原则是 H 抗原本身,没有任何结构的修饰。ABH 抗原变异已经被认为是髓系白血病常见的症状,也出现在许多癌症患者的肿瘤细胞上。健康人的抗原也存在抗原变异的现象,但是这与细胞表面血型物质受到掩盖以及人体存在一些稀有 ABO 等位基因有关,如 A3 和 B3。

1 ABO 血型与人类发展

ABO 血型起源一直是人类学家的研究兴趣所在,一般公

认的是 O 血型抗原最先出现。在研究人类进化过程中基因变化的规律时,常用到 Hardy-Weinberg 平衡公式,即:人类在进化过程中,基因频率不会因随机的突变和杂交而改变,低频率将始终保持低频率;因此,ABO 血型的遗传规律和分布能够很好地反映出种族的延续和早期人类的迁移情况。

美国生物化学家博依德在血型与种族鉴定关系的研究上成就显著,他得出的结论是:不同的种族之间,血型明显不同。美洲印第安人几乎全是 O 型或是 O 型中混有一定比例的 A 型,没有 B 型或 AB 型;澳大利亚土著人则是 A 型中混有大量的 O 型,也没有 B 型血;西班牙北部的巴斯克人是欧洲最古老的人种,他们在巴斯克高地上过着与世隔绝的生活,调查发现巴斯克人含有高频率的 O 基因。遗传学家认为 ABO 血型是在人类进化迁徙过程中,在食物、气候等外部多种因素作用下形成

的。而另一个有趣的现象则是欧洲 ABO 血型的块状分布与中世纪鼠疫的流行密切相关。在流行区域, A 型血的人密度远远高于 O 型血的人。因此, 有观点认为: 人类 ABO 及其他血型的多态性是在环境和病原体介导下的进化选择结果, ABO 血型与疾病之间存在着某些必然的联系^[1-2]。

2 血型变异可能机制

关于血型变异机制, 目前未得到统一的认识, 但下面几种因素与血型变异密切相关, 临床上应引起注意。

2.1 类血型物质的影响

白血病、恶性肿瘤患者体内的病理细胞分泌的类血型物质进入血液, 吸附于红细胞表面, 在血型鉴定时与标准的抗-A、抗-B 发生交叉反应, 影响血型鉴定, 可将 O 型误认为 A 型或 B 型, 或将 A 型或 B 型误认为 AB 型。细菌感染时, 如大肠杆菌 085 有一种与 B 型抗原相似的物质, 机体一旦感染此类细菌, 尤其在发生败血症时, 血液中即可出现类 B 抗原物质, 可将原来的 O 型误认为是 B 型, 或将原来的 A 型变为 AB 型。肺炎球菌 14 型含有 A 型物质, 也可将 O 型误认为 A 型, 或将 B 型误认为 AB 型。另外, 医学上有一种称为“获得性 B 型”。患者 O 型转为 B 型。后来又转为 O 型。与细菌感染时产生的相似物质不同的是, 其可能是由于某些含有乙酰基酶的细胞或其产物以及某些细菌的脱乙酰基酶的作用所致。脱乙酰基酶把 N-乙酰半乳糖胺转变为 α -半乳糖胺, 后者与 B 型血的主要决定簇半乳糖十分相似, 存在交叉反应^[3]。不同之处是获得 B 抗原的红细胞能被正常 A 型人的血清所凝集, 但不被单克隆抗-B 所凝集。反之, 如果获得性 B 抗原乙酰化则对抗-B 的反应性不复存在。这种获得性 B 抗原称为“脱乙酰基酶型”。另有研究者证明, 某种中草药含有 ABO 系统血型物质, 如苏木等中草药含 AB 型物质均为阳性, 乌梅含 B 型物质, 党参仅含 A 型物质。长期服用含有血型物质的中草药患者, 可使血液中的血型物质吸附于红细胞表面, 影响血型鉴定^[4]。

2.2 红细胞 ABO 血型抗原减弱

血型物质减弱或掩盖某些疾病, 如白血病、肿瘤、感染或经化疗后, 使机体红细胞表面某种抗原暂时性消失, 随后病情恢复, 红细胞抗原又恢复原来的特性。ABO 血型变异的机制可能为, 粒细胞性白细胞系统呈病理性增殖时使红细胞系统受到抑制。在成熟红细胞显著减少的情况下, 相对的 A 或 B 抗原也减少。同时, 白血病细胞克隆通过某种机制干扰或影响了红细胞正常代谢或发育, 使红细胞形态和血型抗原强度发生变化, 或者白血病干(祖)细胞向白血病分化增殖的同时, 也分化产生了血型抗原缺陷的红系细胞, 导致红细胞表面抗原的密度和分布发生异常, 不利于抗原抗体结合。因此用常规方法作血型鉴定时, 患者红细胞不与抗-A 或抗-B 血清起反应或反应很弱。白血病患者红系细胞虽然也增殖, 但释放功能受阻或生成的幼稚红细胞抗原性较弱, 与抗-A、抗-B 血清凝集非常弱, 故常被误认为 O 型。血型抗原减弱多见于急性白血病以及再生障碍性贫血, 骨髓增生异常综合征也可以发生血型抗原的丢失^[5]。一般认为实体瘤的直径较大、恶化或转移时, 不仅血型物质的量减低或者消失, 而且癌细胞具有降低红细胞 AB 抗原的特异性糖基转移酶的活性, 使 AB 抗原减弱。当恶性肿瘤患者的某种因素影响了 L-岩藻糖基转移酶的活性时, ABH 抗原减弱^[6]。Tn 抗原为在蛋白质的某些丝氨酸(或苏氨酸)或神经鞘氨醇的羟基上连有寡糖链的 O 型糖蛋白或糖脂, 是红细胞表面的一种隐藏抗原, 正常情况下不显露。当 Tn 抗原暴露时, 与正常血清中存在的相应抗体可发生凝集, 胃肠道肿瘤的癌组织中 Tn 量增加, 推测胃癌患者血型抗原的改变与 Tn 抗原的出现有关^[7]。许多肿瘤与病毒有关, 当病毒基因干扰 ABO 基因时, H 物质转化为 AB 血型

物质阻断, 引起 AB 抗原减弱, 也可能于细胞抗原的化学、生理变化或肿瘤侵入骨髓, 引起造血干细胞突变有关。某种酶的缺乏(如 α -半乳糖-N-乙酰转移酶等)致血型抗原合成减少, 故红细胞抗原性减弱, 甚至消失^[8]。这与上面阐述的造血系统病理性增殖, 红系细胞受抑, 进而导致红细胞表面抗原的密度和分布发生异常有所不同。此类抗原性减低甚至消失并没有受到造血系统的影响, 其 H 抗原和其他前血型物质均充足, 但由于缺乏相关酶的修饰不能最终产生 A 和 B 抗原, 从而导致了抗原减低。体内唾液黏蛋白产生过多, 遮盖了红细胞表面的抗原部位而导致血型改变^[9]。唾液黏蛋白是一种不稳定的蛋白质, 常与其他蛋白相结合形成稳定的异源性大分子复合物。此种黏蛋白一旦大量产生, 就可能对红细胞表面蛋白产生黏附和遮盖, 从而在进行红细胞定血型, 尤其是进行唾液中的血型物质鉴定时, 由于与抗-A、抗-B 血清凝集非常弱, 故误定为 O 型。

2.3 红细胞 ABO 血型抗体减弱

通常情况下, 除 3~6 个月的婴儿外, 健康人血清中存在的红细胞 ABO 血型抗体, 与其自身红细胞所缺乏 A 或 B 抗原相对应。免疫系统正常的人受到外界抗原刺激, 会针对自己系统中没有的抗原产生相应的抗体, 这种可预见的互补关系是应用血型血清学做 ABO 血型反定型的理论依据。在健康人群中, 完全缺乏 ABO 血型抗体的非 AB 血型的人十分罕见, 国外报道在健康人群体内完全缺乏抗-A 或(和)抗-B 者, 约占 0.1%; 郭永芳等^[10]报道了 1 名 O 型正常供血者体内血浆中缺乏抗-B。直至今日, 对 ABO 血型相对应血型抗体[抗-A 或(和)抗-B]缺乏的机制还未确定, 可能与免疫耐受有关, 也就是个体在胚胎早期接触了某种抗原物质, 引起相应的免疫反应细胞克隆被破坏, 胚胎成熟或出生后不能对该抗原产生免疫功能。

在临床输血前, 检测 ABO 血型抗体缺乏的血液系统造血功能异常患者, 如多发性骨髓瘤、丙种球蛋白缺乏、白血病、单株峰 M 蛋白增多症等为多, 其中以多发性骨髓瘤最为多见。可能因为多发性骨髓瘤是以克隆恶性浆细胞在骨髓中无节制地增生, 伴以单克隆免疫球蛋白为特征的恶性疾病, 骨髓瘤细胞分泌的是异常结构单一的免疫球蛋白和(或)其多肽亚单位, 使患者血浆中存在大量异常免疫球蛋白, 从而造成正常免疫球蛋白合成不足的缘故。

2.4 ABO 等位基因变异

Novaretti 等^[11]于 2008 年收集了 69 例慢性髓细胞白血病患者、13 例慢性淋巴细胞白血病患者、15 例急性髓细胞白血病患者和 11 例急性淋巴细胞白血病的血液标本, 利用等位基因特异性引物聚合酶链反应对 ABO 基因分型进行测序, 结果发现 ABO * 001 是最常见的等位基因(其频率为 0.573 7), 其次是 ABO * 022 (0.148 0) 和 ABO * A103 (0.129 6)。另外, 他们发现在 25 例患白血病的患者中, 有 22 例在 ABO 基因的编码区确定为 ABO 基因的新变异。ABO 基因新变异包括 11 个单核苷酸替换(414G>C, 483C>A, 520C>C, 668G>T, 895G>T, 907G>C, 959C>T, 1038G>A, 1055G>C, 1057A>C, 1059C>A), 12 个单碱基插入(667insT, 734insC, 856insA, 857insA, 858insG, 959insT, 960insC, 986insT, 1012insA, 1049insG, 1050insG, 1052insT), 6 个碱基缺失(465delG, 507delG, 547delG, 899delG, 904delG, and1010delG)和 1 个相互易位(1000G>C, 1001C>C)。这些变异均位于第 7 个外显子上。检测的大多数 ABO 血型的变异在 O 等位基因上。在 51 例表现型为 O 型的标本中, 发现有 5 例患者非 ABO * O 等位基因缺失。在这 5 例新的 ABO 变异患者中, ABO 基因第 7 外显子上 1019G>A 突变最常见。

ABO 血型抗原与基因也存在于干细胞中, 在白血病患者中, 检测到 ABO 基因的变异, 可能反映造血过程中断, 那么在

白血病中测定 ABO 基因产物糖基转移酶或是具有相关功能氨基酸的改变,对探讨白血病发病机制就显得尤为重要了。

2.5 ABO 启动子甲基化 有研究者表明,白血病和肿瘤等疾病的发生、发展与 ABO 调控基因的缺失有关。ABO 基因的表达受近端启动子甲基化的程度影响。生理情况下,CpG 岛多为非甲基化。而在癌变过程中,甲基化程度的高低可能与肿瘤的发生、发展密切相关。2005 年 Chihara 等^[12]对膀胱癌患者 ABO 基因启动子的甲基化程度以及整个基因是否存在等位基因的杂合性丢失作了检测,研究结果显示了 ABO 基因启动子区域的甲基化状态。ABO 基因的 CpG 岛在第一外显子翻译起始位点,从 0.7 kb 的上游延伸至 0.6 kb 的下游。ABO 基因启动子区位于-117 和+31 之间的翻译起始位点,而甲基化调节基因也在此表达。在该研究中,他们把 CpG 岛横跨-789~+6 分成 6 个区域。在初步实验中,如果超过 25% DNA 模板被甲基化(数据未显示),那么甲基化的 DNA 被确定为额外片断。甲基化模式的定义如下:全甲基化(如果所有区域发现甲基化)、部分甲基化(如果至少有一个区域)、非甲基化。

2008 年,徐华等^[13]认为甲基化是造成白血病患者 AB 抗原下降的原因,白血病的特异性表现可能出现在-102、-101、-100、-99 和-97 甲基化位点。2009 年,Bianco-Miotto 等^[14]也认为白血病与启动子区域的甲基化有关。另外,他提出在白血病细胞上表达 AK1 和 A 抗原都减弱。AK1 位于 9q34.11,而 ABO 位于 9q34.2,这可能是这段染色体受损所致。Bianco-Miotto 等^[14]所报道白血病分型与 ABO 基因型、ABO 抗原表达的状态及 ABO 基因甲基化的表达密切相关,对 ABO 基因表达减弱白血病患者 ABO 甲基化分析显示,急性和慢性白血病与 ABO 基因甲基化非常显著相关。

然而,肿瘤患者的甲基化异常表达的调节基因并不都发生在 ABO 基因,也有大量文献报道其他调节基因的甲基化导致肿瘤。

3 肿瘤导致 A、B、H 血型物质减少

糖蛋白糖链与细胞的黏附、运动、分子及细胞识别有关,糖链改变可能导致肿瘤细胞逃避宿主免疫系统的识别,而生长和转移,而糖链的改变与糖基转移酶基因表达上调或下调有关。正常肺组织、原发癌组织及转移灶内 ABH 阳性表达率间存在显著差异。某些肿瘤导致 A、B 血型物质减少的现象日益引起关注,已有研究报道多种恶性肿瘤中血型抗原的异常表达状态与肿瘤的恶性程度、转移和预后等恶性生物学行为有关。有研究显示许多肿瘤细胞发育的早期表达 AB 抗原,但在发育后期就逐渐减弱消失,比如口腔上皮癌、胃癌、肠癌、胰腺癌、肺癌、子宫内膜癌、喉癌、子宫癌、前列腺癌、乳腺癌和膀胱癌等。一项调查显示,在鳞状细胞癌患者中全部或部分丢失 A/B 抗原表达的占 79%,癌前病变的患者有 54% 表现出全部或部分丢失 A/B 抗原表达。Tins 等^[15]应用流式细胞技术发现骨髓增生异常综合征、骨髓增殖症和慢性粒细胞性白血病患者的 A、B 抗原半数以上有不同程度的减少。研究者认为随着组织恶变和发生转移,患者 ABH 血型的抗原表达率逐步下降,说明 ABH 抗原的异常表达与肿瘤的转移、复发和预后有密切关系。同时发现 ABH 抗原低表达者易出现转移,即 ABH 缺失表达者较表达该抗原的肿瘤细胞可能有更强的转移潜能。此外在肿瘤化疗过程中,A、B 抗原表达减少即意味着预后不良,可能是 ABO 血型抗原对肿瘤的黏附和侵袭有拮抗作用。Ichikawa 等^[16]将编码 A 的 cDNA 转染一个癌细胞系,使其 A、B 抗原表达量增加,发现癌细胞的扩散受到抑制。

4 结 语

目前,大部分 ABO 等位基因结构已经研究清楚,随着分

子生物学的不断应用,不同疾病出现的更多的 ABO 新变异可能被发现。另外,以我国输血领域目前的发展趋势,DNA 基因分型技术会逐渐应用于各地区血液机构,用于进一步确认血型血清学的检测结果,更好地解决交叉配血困难、ABO 血型正反定型中遇到的矛盾结果,评估发生新生儿溶血病的危险,检测献血者血液病毒以及亲子关系鉴定等。

最近几年,ABO 基因结构和研究方法进展迅速。有人提出,未来 ABO 血型定型也将进入基因定型的时代^[17],因此,总结 ABO 基因定型技术是十分有意义的。在基因定型研究的基础上,最近几年不断发现癌症等疾病导致 ABO 基因变异、甲基化等其他改变,随着 ABO 基因定型与测序应用在癌症等疾病方面的研究,人们也逐渐揭示出更多的奥秘,到那时 ABO 基因后时代也将到来。作者总结了最近几年 ABO 基因研究和 ABO 血型表观遗传学等方面的进展,只是众多研究资料的一部分,对 ABO 基因定型工作和研究疾病 ABO 血型表观遗传学的方法和技术起到一定的帮助。作者深切感到 ABO 血型的基因后时代将很快到来。

参考文献

- [1] OhUigin C,Slto A,Klein J. Evidence for convergent evolution of A and B blood group antigens in primates [J]. Hum Genet,1997,101(2):141-148.
- [2] Harb Z,Llop E,Moreno R,et al. Coastal chilean populations: genetic markets in four locations [J]. Rev Med Chil,1998,126(7):753-760.
- [3] 王青梅,刘景汉,王海军. 白血病 ABO 血型抗原改变的 2 例报告[J]. 临床输血与检验,2000,2(1):58.
- [4] 周思源,李明礼. 中草药 AB 血型物质对鼻咽癌患者免疫刺激的效应(附 10 例报告)[J]. 华南大学学报,1980,(1):31-35.
- [5] Dabelsteen E,Gao S,Den R. ABO blood-group antigens in oral cancer[J]. J Dent Res,2005,84(1):21-28.
- [6] Yazdanbakhsh K,Lomas PC,Reid ME. Blood groups and diseases associated with inherited abnormalities Of the red blood cell membrane[J]. Transfus Med Rev,2000,14(4):364-374.
- [7] 刘耳. 恶性肿瘤与 ABO 血型研究的进展[J]. 肿瘤防治研究,1994,21(6):393-395.
- [8] 钱宏彬,章光华,金云. 临床血型变异二例原因分析[J]. 临床误诊学,2001,14(5):387.
- [9] 王青梅. 白血病 ABO 血型抗原改变的 2 例报告[J]. 临床输血与检验,2001,2(1):58.
- [10] 郭永芳,夏卫,陆慧娟,等. Rh 阴性 O 型人血清中缺乏抗-B 1 例[J]. 中国输血杂志,1996,9(4):30.
- [11] Novaretti MCZ,Domingues AE,Manhani R,et al. ABO genotyping in leukemia patients reveals new ABO variant alleles[J]. Genet Mol Res,2008,7(1):87-94.
- [12] Chihara Y,Sugano K,Kobayashi A,et al. Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene[J]. Lab Invest,2005,85(8):1051.
- [13] 徐华,鲍国强,王宝燕,等. ABO 基因启动子 CpG 岛甲基化与白血病的相关性分析[J]. 中国实验血液学杂志,2008,16(2):240-246.
- [14] Bianco-Miotto T,Hussey DJ,Day TK,et al. DNA methylation of the ABO promoter underlies loss of ABO allelic

expression in a significant proportion of leukemic patients [J]. PLoS One, 2009, 4(3): e4788.

[15] Tins B, Illelinda J, Robert E, et al. Loss of red cell A, B, and H antigens is frequent in myeloid malignancies [J]. Blood, 2001, 97(11): 3633-3639.

[16] Ichikawa D, Itanda K, Hakomod S. Histo-blood group A/B antigen deletion /reduction vs. continuous expression in

human tumor cells as correlated with their malignancy [J]. Int J Cancer, 1998, 6(2): 284-289.

[17] David JA. Red cell genotyping and the future of pretransfusion testing [J]. Blood, 2009, 114(2): 248-256.

(收稿日期: 2011-04-23)

老年肺结核的临床特点及治疗展望

宋关君¹综述, 谢 柯²审校(重庆市红十字会医院: 1. 内科; 2. 医务科 400025)

【关键词】 老年; 肺结核; 临床特点; 治疗展望

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.15.048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)15-1880-02

近年来, 老年人肺结核患病率居高不下, 且有逐渐增多的趋势, 老年肺结核成为结核病的重要传染源^[1]。为此, 作者就老年肺结核的流行现状、临床特点、治疗和督导策略等做如下简要分析, 为老年结核病防治提供参考^[2-3]。

1 老年结核病的流行病学现状

结核病发病年龄向老年推移, 是当今世界结核病的流行趋势^[4-5]。根据中国 2000 年全国第 4 次结核病流行病学抽样调查结果, 全国活动性肺结核患病率为 367/10 万, 涂(+)肺结核患病率 122/10 万, 菌(+)肺结核患病率为 160/10 万。男性活动性肺结核患病率在 60 岁为 1 415/10 万, 65 岁为 1 948/10 万, 70 岁为 2 196/10 万, 75 岁增加到 3 167/10 万; 女性活动性肺结核患病率在 60 岁为 445/10 万, 65 岁为 765/10 万, 70 岁为 795/10 万, 75 岁达到 878/10 万。男性涂(+)肺结核患病率在 60 岁为 427/10 万, 65 岁 621/10 万, 75 岁为 823/10 万; 女性涂(+)肺结核患病率在 60 岁为 148/10 万, 65 岁为 170/10 万, 70 岁为 204/10 万, 75 岁达 387/10 万。男性菌(+)肺结核患病率在 60 岁为 575/10 万, 65 岁为 914/10 万, 75 岁高达 1,275/10 万; 女性菌(+)肺结核患病率在 60 岁为 193/10 万, 65 岁为 289/10 万, 70 岁为 463/10 万, 75 岁达 457/10 万。这些调查结果表明, 老年人活动性肺结核患病率、涂(+)患病率和菌(+)患病率都随年龄的增长呈明显上升趋势^[6]。此外, 中国老年肺结核不但发病率高, 而且排菌和耐药情况严重, 已成为中国结核病传染源的主要组成部分^[7]。

2 老年肺结核的临床特点^[8-10]

2.1 发病率增加 肺结核是以细胞免疫功能低下为特征的慢性传染病。老年肺结核患者增多, 主要原因有: (1) 由于老年人机体功能退化性病变, 免疫功能逐渐减退, 再加上慢性基础疾病(如慢性支气管炎、肺源性心脏病等)的消耗, 使免疫功能低下更为明显, 成为肺结核病的易感人群。(2) 现在的老年人, 在青少年时期正是中国历史上结核病流行最猖獗的年代, 绝大多数受过结核的感染, 由于当时历史条件限制, 未得到规范及时的抗结核治疗, 病情缓慢进展一直迁延未愈或机体免疫功能下降使结核复发。(3) 人口老龄化, 老年人口比率增高, 使老年肺结核的发病率及患病率也随之增加, 当代老年肺结核患者增多已成为结核病流行的重要特征。

2.2 临床症状不典型, 合并症多, 漏诊、误诊率高 老年肺结核患者由于组织器官衰老, 功能衰退, 结核中毒症状轻, 不典型, 起病亦缓慢, 缺乏典型的结核病症状, 如低热、盗汗、咳嗽、咳痰、消瘦等。有资料显示, 老年肺结核并发症高达 10.7%~38.1%, 且重症肺结核多^[11-12]。临床常见的并发症如继发肺部感染、糖尿病、肺心病、呼吸功能不全以及心、肝、肾功能不全

等。常见的结核并发症如结核性胸膜炎、结核性腹膜炎、结核性脑膜炎、骨关节结核等。有统计数字报道, 住院老年肺结核合并各种并发症者比例高达 73.8%, 其中糖尿病占 17.5%, 肝、肾功能异常者占 30%^[13]。

老年肺结核患者常常多种疾病并存, 加之脏器老化, 功能低下, 其临床表现不典型, 症状及体征常不一致, 胸部 X 片也不典型, 导致患者及医务人员疏忽。老年人因抵抗能力降低, 虽然患了肺结核, 做结核菌素皮肤试验常呈假阴性, 这亦是引起临床上误诊、漏诊的一个重要因素。王丽华^[14]报道中老年人肺结核误诊、漏诊率常达 60%~70%, 而接受正规抗结核治疗的仅有 15% 左右。不少被其他并发症所掩盖, 常被认为是慢性阻塞性肺病、支气管扩张症、细菌性肺炎、胸内恶性肿瘤等疾病的症状, 而忽视肺结核的可能。

2.3 复发率高, 病程冗长 老年人抵抗能力伴随着年龄的增加而下降, 对自己的症状和感受不如青年人敏感, 加之常常并发有其他疾病, 如慢性支气管炎、哮喘等, 往往对自己的症状忽视, 不能及时就诊, 自行延误, 使病程迁延不愈, 不规则治疗, 而成为复治。老年人常常有慢性呼吸系统病患反复急性感染, 如中老年人在慢性支气管炎的基础上易反复发生肺部感染, 在肺炎的基础上引起肺结核复发, 这在临床上是很常见的。老年人抗结核治疗, 不容易长时间坚持。治疗期间常常因出现药物不良反应或者其他器官疾病的干扰而中途停药, 不能得到彻底治疗^[15]。有报道显示 50 岁以上肺结核患者中复治患者占到 75%^[16]。

2.4 耐药、难治患者多, 病死率高 耐药结核病是指致病结核菌对一种或一种以上主要抗结核一线药物产生耐药性。若发展为广泛耐药结核病, 则对几乎所有抗结核一、二线药物都产生耐药性, 不仅治疗困难, 疗效很差, 复发率、致残率和病死率也高, 其危害不亚于癌症。有研究者采用世界卫生组织(WHO)制定的结核分支杆菌耐药监测方案, 发现老年肺结核患者耐药状况非常严重。老年人肺结核重型的比较常见, 因老年人免疫功能低下, 又患有糖尿病、慢性支气管炎、肺气肿等多类疾病, 肺组织对结核菌的抵抗能力非常低, 肺结核病灶非常容易融合、扩散、坏死, 所以老年人空洞型、粟粒型、多灶型肺结核多见; 全身性和肺外结核如淋巴结核、肝结核、肠结核、结核性脑膜炎等亦并不是罕见。老年人结核病灶里可存有大量结核菌, 痰的排菌率也非常高, 痰菌的阳性率可达 60% 以上, 所以老年人肺结核已成为社会上一个重要的传染源。老年人肺结核容易并发心肺功能不全、肺部感染, 甚至引发多器官功能衰竭。此外据统计, 老年人肺结核治疗有效率为 78.4%, 比青年组 91.1% 要低得多, 病死率为 14.6%, 而青年组仅有 2.9%。