

· 综 述 ·

重型颅脑损伤后气道酸化与肺部感染相关性的研究进展

何舒洋 综述 郑兆聪 审校

【关键词】 颅脑损伤;肺部感染;气道酸化

【文章编号】 1009-153X(2017)06-0444-03

【文献标志码】 A

【中国图书资料分类号】 R 651.1*5

颅脑损伤是导致青年人群死亡和残疾最主要的原因之一,死亡原因多为继发性感染和多器官功能衰竭,其中并发肺部感染率最高^[1]。气道酸化是肺部炎症改变的基本病理特征^[2],导致气道酸化的主要因素有胃酸反流吸入、吸入酸性气体和气道炎症反应^[3]。本文就重型颅脑损伤后气道酸化与肺部感染相关性的研究进展作一综述。

1 重型颅脑损伤后肺部感染危险因素

目前,重型颅脑损伤后继发肺部感染的机制尚未完全阐明,免疫抑制、机械通气、营养不良以及发生胃食管反流是重要的独立危险因素。

颅脑损伤后免疫抑制可能为炎症因子直接激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统,同时脑损伤也可能损害自主神经,直接影响免疫调节通路,产生免疫抑制。

重型颅脑损伤多处于昏迷状态,早期行气管切开术,有利于降低病死率。但插管或气管切开影响喉功能,抑制咽部运动,喉的保护性反射消失,是误吸发生的重要危险因素^[4]。气管插管或切开后,气道直接暴露于空气中,增加感染概率。同时,重型颅脑损伤较多使用呼吸机辅助呼吸,导致呼吸机相关性肺炎的发生率增加^[5]。

由于重型颅脑损伤病人长期卧床,机体处于高代谢、高分解状态,且摄入不足,导致蛋白质营养不良、胃肠功能不全,因而易并发肺部感染。Silk^[6]研究发现早期营养支持能显著降低肺部感染等并发症的发生率。因此,重型颅脑损伤病人采用鼻饲管进

食对预后具有重要的作用。

除此之外,重型颅脑损伤病人因卧床、鼻胃管进食以及意识障碍,胃食管反流病的发生率高达 57%,远高于意识清楚病人^[7]。鼻胃管进食导致食管括约肌解剖学不完整性改变、食管下端括约肌短暂性松弛频率增加,易导致胃食管反流的发生^[8]。而阿托品、多巴胺、硝普钠等药物的使用亦可降低食管括约肌的压力^[9]。由于重型颅脑损伤病人无法描述胃食管返流发生的烧心等症状,而气道上皮细胞对酸异常敏感,因此易引起呼吸道症;另外平喘药可使食管下段括约肌压力进一步降低,从而引发或加重胃食管反流^[10]。颅脑损伤后胃食管反流既是肺部炎症发生的因素之一,也是肺部炎症改变后的并发症,因此早期鉴别胃食管返流与肺部感染,并早期干预,对颅脑损伤后继发肺部感染的治疗有积极作用。

2 肺部感染与气道酸化

气道 pH 值是气道酸化的重要指标。通过冷却和采集气道表面液体和呼出气体,即呼出气冷凝液(exhaled breath condensate, EBC),从而间接测得气道 pH 值。胃食管返流可降低 EBC 的 pH 值,加重呼吸道症状,食管 pH 值降低与肺炎的发生成正相关^[11],但 pH 值在临床试验中具有多变性、预见性的特点^[12]。研究表明 EBC 中胃蛋白酶可作为诊断隐性胃食管反流的非侵入性标记物^[13]。当 EBC 的 pH 值降低时, EBC 中的炎症相关标记物升高^[14]。Hillas 等^[15]研究表明吸烟影响 EBC 的 pH 值。De Prins 等^[16]发现 EBC 的 pH 值与气道炎症反应程度具有相关性。

目前,重型颅脑损伤病人的气道酸化程度与 EBC 中炎症标志物的相关研究报道较少。Korovesi 等^[17]研究认为重型颅脑损伤病人采用机械通气后所发生的轻微肺部炎症反应,为系统性炎症反应综合征,而并非急性肺损伤、脓毒血症等。因此,重型颅

脑损伤病人气道酸碱度及相关炎症介质等指标进行检测,早期预测与及时判断肺部感染具有重要意义。

3 气道酸化的监测方法

EBC 检测技术作为一种完全无创的新型检测方法,具有实时、无创、简便以及可重复的优势,广泛应用于肺部疾病的诊断与预后。1980 年, Sidorenko 等提出 EBC 可作为一种新型的呼吸道功能检测技术^[18]。EBC 在一定程度上取决于健康人群呼吸所产生的 NH₄、HCO₃ 和 CO₂, 以及邻近气道的肺泡所产生的酸性物质。但 pH 值易受其挥发性物质及气道分泌物的稀释而变化。EBC 的 pH 值是动态变化的, 与检测时间、治疗手段、以及所患基础肺疾病密切相关。运动后 EBC 的 pH 值升高, 机制可能为氧和一氧化氮之间的反应影响 EBC 的检测结果, 因此, EBC 的检测需要在平静的状态下进行^[18]。Varnai 等^[19]发现吸烟亦可影响 EBC 的 PH 值, 因而建议受试者应在检测前 48 h 应戒烟。因而, 探讨影响 EBC 的 pH 值检测结果的因素以及建立标准检测参数, 可使 EBC 的 pH 值具有可信性、可比性以及重复性。

目前, EBC 的收集装置有 ECoScreen、RTube、Anacon、TurboDeccs 以及自主设计的简易收集装置。ECoScreen 及 RTube 是国外使用最广泛的仪器之一, ECoScreen 所测量的 PH 值为 7.55 (6.99~7.90), RTube 则为 7.54 (7.09~7.93), 两种检测结果并无统计学差异^[20]。德国 Eric Jaeger 公司生产的 EcoScreen, 收集 EBC 简单方便, 但价格昂贵; 而 RTube 携带方便, 更适用于临床检测, 但不便于清洗, 无法循环利用, 因此价格昂贵。van Beurden^[21]设计了球形冷凝管收集器, 接触面积大, 冷凝效果好, 同样存在消毒清洗不方便的缺点。乔华等^[22]设计的 EBC 冷凝器具有使用方便、清洗容易等特点, 但该仪器尚未商品化, 目前国内未普及。余荣环等^[23]采用冰水制冷、一次性吸痰管收集 EBC, 具有价格低廉、避免交叉污染的优点, 采集的 EBC 质量有待探究。现已商品化的收集器均为外国公司制造, 因其价格昂贵国内难以普及, 而自主设计的冷凝器无法保证呼出气冷凝液的质量, 其重复性及可信性有待提高, 因而国内相关 EBC 的研究较少。

重型颅脑损伤病人因机械通气、营养不良、胃食管返流等, 易并发肺部感染。重型颅脑损伤病人因昏迷时间长, 气管切开或使用呼吸机等, 同时气管插管常与湿化器进行连接, 因而收集 EBC 的难度较大, EBC 的成分、浓度等差异较大。RTube 适合神志清

楚的人群进行检测, 而 EcoScreen 可对机械通气病人进行 EBC 收集。张文彬等^[24]对 EcoScreen 进行改良, 通过体外模拟肺测试发现, 冷凝液的收集与干燥呼吸机管道是否与湿化器连接有关, 提出收集 EBC 时采用干燥呼吸机管道收集 20 min, 在维持病人生命体征的同时, 又可保证 EBC 的量和生物介质的浓度。因此, 推进国内 EBC 收集装置的标准化、商品化研究, 具有重大的临床应用前景。

4 展 望

重型颅脑损伤病人极易发生胃食管返流, 导致气道 pH 值降低, 气道炎症反应加重, 同时, 肺部感染加重, 又使气道酸化程度进一步恶化, 两者之间相互作用, 相互转化, 使病死率及致残率升高。然而, 胃食管返流导致气道酸化所引起的炎症改变, 与气道炎症加重气道酸化, 二者之间因果关系, 仍有待研究。同时, 对病人体位、鼻胃管的护理, 合理使用平喘药、质子泵抑制剂等, 行经皮胃造瘘术, 维持食管下段括约肌的正常压力等, 以降低胃食管反流发生率, 减轻气道酸化程度。

对重型颅脑损伤病人监测气道 pH 值, 有望能够准确预测肺部感染。而重型颅脑损伤病人昏迷时间长, 难以配合 EBC 的采集, 因此对 EBC 采集装置的需要进一步改进, 使之能保证 EBC 的质量, 广泛应用于临床。EBC 中的生物标记物种类繁多, 通过对 EBC 中生物标记物和气道酸化相关性的进一步研究, 以期早期预测肺部感染及胃食管反流的发生, 对重型颅脑损伤及继发肺部感染的预后至关重要。

【参考文献】

[1] Kourbeti IS, Vakis AF, Papadakis JA, *et al.* Infections in traumatic brain injury patients [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(4): 359-364.

[2] Hunt JF, Gaston B. Airway acidification and gastroesophageal reflux [J]. Current allergy and asthma reports, 2008, 8 (1): 79-84.

[3] Davis MD, Hunt J. Exhaled breath condensate pH assays [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2012, 32(3): 377-386.

[4] 王丹凤. 昏迷病人鼻饲误吸的原因分析及护理对策[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(18): 2867-2868.

[5] Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Cayuelas A, *et al.* Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury [J]. J Trauma, 2004, 57(6): 1234-1240.

- [6] Silk DB. The evolving role of post-ligament of Trietz nasogastric feeding in enteral nutrition and the need for improved feeding tube design and placement methods [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(3): 303–307.
- [7] 王桂玲. 脑卒中后鼻饲病人胃食管反流病的临床调查分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(17): 83–84.
- [8] Teramoto S, Ishii T, Yamamoto H, *et al.* Nasogastric tube feeding is a cause of aspiration pneumonia in ventilated patients [J]. *Eur Respir J*, 2006, 27(2): 436–437.
- [9] Mikami DJ, Murayama KM. Physiology and pathogenesis of gastroesophageal reflux disease [J]. *Surg Clin North Am*, 2015, 95(3): 515–525.
- [10] Gabriela J, Ianosi ES, Aberle E, *et al.* Gastroesophageal reflux and asthma—pathogenetic mechanisms and treatment [J]. *Pneumologia*, 2012, 61(1): 15–19.
- [11] Yu L, Xu XH, Chen Q, *et al.* Gastro-esophageal reflux induced cough with airway hyperresponsiveness [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3): 728–735.
- [12] Fitzpatrick AM, Holbrook JT, Wei CY, *et al.* Exhaled breath condensate PH does not discriminate asymptomatic gastroesophageal reflux or the response to lansoprazole treatment in children with poorly controlled asthma [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2014, 2(5): 579–586.
- [13] Lee AL, Button BM, Denehy L, *et al.* Exhaled breath condensate pepsin: potential noninvasive test for gastroesophageal reflux in COPD and bronchiectasis [J]. *Respir Care*, 2015, 60(2): 244–250.
- [14] Zheng Y, Schlünssen V, Bønløkke J *et al.* Change in airway inflammatory markers in Danish energy plant workers during a working week [J]. *Ann Agric Environ Med*, 2014, 21(3): 534–540.
- [15] Hillas G, Kostikas K, Bessa V, *et al.* Exhaled nitric oxide and exhaled breath condensate pH as predictors of sputum cell counts in optimally treated asthmatic smokers [J]. *Respirology*, 2011, 16(5): 811–818.
- [16] De Prins S, Dons E, Van Poppel M, *et al.* Airway oxidative stress and inflammation markers in exhaled breath from children are linked with exposure to black carbon [J]. *Environ Int*, 2014, 73: 440–446.
- [17] Korovesi I, Papadomichelakis E, Orfanos SE, *et al.* Exhaled breath condensate in mechanically ventilated brain-injured patients with no lung injury or sepsis [J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(5): 1118–1129.
- [18] Hoffmeyer F, Sucker K, Berresheim H, *et al.* Different patterns in changes of exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide after ozone exposure [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 834: 39–47.
- [19] Ljubičić A, Varnai VM, Macan J, *et al.* Exhaled breath condensate pH and FeNO as biomarkers of acute and chronic exposure to hazards at swine farms [J]. *J Occup Environ Med*, 2014, 56(9): 946–952.
- [20] Soyer OU, Dizdar EA, Keskin O, *et al.* Comparison of two methods for exhaled breath condensate collection [J]. *Allergy*, 2006, 61: 1016–1018.
- [21] van Beurden WJ, Harff GA, Dekhuijzen PN, *et al.* An efficient and reproducible method for measuring hydrogen peroxide in exhaled breath condensate [J]. *Respir Med*, 2002, 96(3): 197–203.
- [22] 乔 华, 王广发, 丁翠敏. 呼出气冷凝液收集器的设计及其临床应用探讨[J]. *临床内科杂志*, 2009, 22(9): 625–626.
- [23] 陈 宏, 黄 莺, 余荣环, 等. 呼出气冷凝液收集器的设计及其临床应用[J]. *中国临床医学*, 2013, 20(4): 498–499.
- [24] 张文彬, 陈建荣, 蔡映云. 改装 EcoScreen 冷凝器收集机械通气病人呼出气冷凝液的研究[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2010, 9(4): 391–395.

(2016-10-16 收稿, 2016-12-14 修回)