

神经源性肺水肿的发病机制及诊疗进展

赵菁

(天津市天津医院神经科, 天津 300211)

神经源性肺水肿(NPE)是指患者在没有发生原发的循环系统、呼吸系统以及泌尿疾患基础上,由于发生了各种重症脑部疾病或者损伤,导致的急性肺水肿,又称脑源性肺水肿^[1]。NPE 由 Nathnagel 于 1874 年首次提出^[2],其具有发病突然、发展迅速、治疗困难、病死率较高等特点,是导致中枢神经系统损伤患者死亡的原因之一^[3-4]。

1 NPE 发生的危险因素

各种严重神经系统疾病都可引起 NPE,包括颅脑损伤或颈髓损伤、脑炎、高血压脑出血、蛛网膜下腔出血^[5]。在各种引起 NPE 的原因中,临床最常见于先天性动脉瘤自发破裂造成的蛛网膜下腔出血^[6-7]。研究表明,NPE 的发生率约为 8% 左右,而且在动脉瘤 Hunt Hess 和 Fisher 的两种常用分级中,分级越高,发生 NPE 的概率就越大。在颅脑手术、颅内肿瘤、各种癫痫及中毒患者中,NPE 也有发生^[8-9]。

NPE 也是颅脑损伤较为严重的并发症之一,目前的文献报告其发生率为 50%,在颅脑损伤死亡病例中的发生率高达 80%^[10]。认识常见的高危因素,包括神经系统原发疾病的临床表现和呼吸系统表现,有助于在临床诊治中加强对 NPE 发生的重视及早期诊治。

2 NPE 的发病机制

NPE 的发生机制目前认识尚不统一,主要包括:血流动力学说、肺毛细血管渗透性学说和冲击伤学说 3 种。多数学者认为,肺血管痉挛性收缩及肺毛细血管通透性增加是造成 NPE 的主要因素,其发生机制:是由于各种急性中枢神经系统损伤导致颅内压急剧升高而引起的一系列病理改变。

2.1 血流动力学说:各种原因导致中枢神经系统损害后,迅速造成颅内压升高,导致下丘脑继发性损害,造成下丘脑功能障碍,从而激活了交感神经系统,大量儿茶酚胺短时间释放入血。这些肾上腺能神经递质可造成周围血管强烈收缩,外周血流阻力急剧增高,左心负荷增加,使肺循环的压力发生改变,大量血液由体循环迁移至肺循环。肺静脉压力在短时间内迅速升高,从而导致肺毛细血管压也相应迅速升高,液体由血管内渗入肺间质和肺泡内,造成肺水肿。李春森等^[11]研究发现,组胺可能与 NPE 的发生有关,他们用苯海拉明对脑损伤大鼠进行预处理后发现,苯海拉明可以减轻 NPE 发生的严重程度,甚至可以显著减少 NPE 的发生。组胺对肺循环有两方面的作用:一是可以通过收缩肺静脉而降低左心房的压力,二是可以增加肺毛细血管的通透性。苯海拉明可以通过其抗组胺作用而保护肺毛细血管,继而减少 NPE 的发生。

2.2 肺毛细血管渗透性学说:研究发现,在 NPE 动物模型的胸腔积液中检测出大量的蛋白。同样在 NPE 患者肺部的体液中也发现了大量的蛋白物质,因此部分学者质疑血液动力学说,认为肺毛细血管压和左心房负载增大,不足以完全解释 NPE 的发病机制。

2.3 冲击伤学说:是将动力学说和通透学说结合在一起产生的最新的解释颅脑损伤 NPE 发病机制的学说,也是目前临床上被大部分学者所普遍接受的学说。此种学说认为各种诱因导致交感神经兴奋,产生大量儿茶酚胺,儿茶酚胺作用于体循环的血管,可使血管明显收缩,大量的循环血液回流至肺部血管,引起肺部血管压力骤升,最终导致 NPE。

综上所述,NPE 的发生是由于各种因素造成中枢神经系统损伤后导致的一个复杂的病理生理机制的结果。其过程包括体内许多因素的一系列改变,如神经、体内各种生物活性物质以及体液改变等。各种中枢神经系统损害后,刺激交感神经系统,导致体内血管普遍收缩和全身血流动力明显改变,体内循环中大量血液迅速回流至肺部,同时肺内部毛细血管渗透性增加,导致 NPE 的发生。

3 NPE 的临床表现

NPE 的临床表现包括两方面,神经系统疾病本身的临床表现及 NPE 的临床表现。由于神经系统原发疾病的不同,因而其临床表现也不相同。NPE 的临床表现没有特异性,因而有时早期不易被发现,患者往往出现严重的呼吸系统症状时才被诊断为 NPE,已属于疾病晚期。NPE 出现呼吸系统症状可在超早期,即还没有明显神经系统临床表现时出现了呼吸系统症状;也可以伴随神经系统疾病的同时出现呼吸系统症状,或在出现神经系统原发病临床表现后数天出现呼吸系统症状。NPE 最常出现的肺部表现是咳嗽,呼吸困难。在疾病早期,患者可能只表现为呼吸增快、心率增加及血压升高,这些表现因为缺乏临床特异性,因此往往被临床医生忽视而不被识别。其后患者病情迅速进展,呼吸困难加重,出现紫绀,咳粉红色泡沫痰,肺部可闻及大量弥漫性湿啰音。胸部 X 线早期出现双肺纹理增粗,晚期出现蝴蝶状或者斑片状阴影。动脉血气出现低氧血症,动脉血氧分压(PaO_2) $< 60 \text{ mmHg}$ ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$)。

4 NPE 的诊断

如果患者有下列表现,则可考虑 NPE 的诊断:已确诊为中枢神经系统疾病;无明确的心脏、肺部和肾脏原发疾病,突然出现进行性呼吸困难,紫绀,咳粉红色泡沫样痰,听诊肺部可闻及大量弥漫性湿啰音,胸部 X 线早期出现双肺纹理增粗,晚期出现蝴蝶状或者斑片状阴影。动脉血气出现低氧血症,动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)升高;且排除过量输液

和输液速度过快导致的左心衰。

在疾病早期,患者可能只表现为呼吸增快、心率增加及血压升高,这些表现因为缺乏临床特异性,因此往往不容易被临床医生识别。肺部 X 检查由于早期仅有肺纹理增粗,此种表现更缺乏特异性。当患者病情迅速进展到晚期,出现严重的呼吸困难和低氧血症时,已经错过了最佳治疗时期,甚至很难得到救治了。因此早期识别 NPE 尤为重要。如果我们能够排除误吸、原发性的心脏、肺部及肾脏疾病导致的肺水肿及输液过多导致的非 NPE,患者出现不明原因的呼吸困难,血氧饱和度进行性下降,即使没有发现导致 NPE 的神经系统疾病,也要考虑 NPE 的可能。患者的氧合指数($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <300 mmHg 可及早做出诊断。吴绘等^[12]采用容量参数如胸腔内血容量指数(ITBVI)、全心舒张期末容积指数(GEDVI)及压力参数如中心静脉压(CVP)对 NPE 严重程度进行评估,评价血管外肺水指数(EVLWI)对 NPE 患者预后判断的意义,得出的结论是:容量参数 GEDVI、ITBVI 比压力参数 CVP 评估 NPE 患者的 EVLWI 更为准确和可靠;NPE 患者 PVPI、EVLWI 越高, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 越低。因此,动态观察 NPE 患者的 EVLWI 可评估预后。

5 NPE 的治疗

5.1 密切观察病情变化:所有重症神经系统疾病患者有条件都应在神经重症加强治疗病房(NICU)进行密切监护。进入 NICU 的目的除了观察患者的意识及瞳孔变化外,还要密切观察患者的心率、血压、尤其是血氧饱和度的变化。如果患者出现呼吸困难、血压升高及心率增快,应及时进行救治,采取针对 NPE 的药物治疗或进行机械通气干预。

5.2 原发神经系统疾病的治疗:包括对原发病的处理和降低颅内压,如脑出血、颅脑损伤患者行手术减压及血肿清除;蛛网膜下腔出血患者行介入及内科综合治疗;颅内感染性疾病应及时给予抗感染治疗。颅内压力的增高是各型神经系统疾病诱发 NPE 的主要原因,因此解除颅内压增高是 NPE 治疗的关键。解除颅内压增高有药物治疗和手术治疗两种方法。目前临床常用降低颅内压的药物有经典的甘露醇,甘油果糖注射液,还可以根据患者的情况使用白蛋白和呋塞米。目前最常使用的降低颅内压的手术是开骨瓣减压术和脑室外引流术。

5.3 高流量面罩吸氧及机械通气:给予高流量面罩吸氧后如 PaO_2 仍小于 60 mmHg,应采用呼气末正压(PEEP)通气模式给氧。目前对于使用 PEEP 模式有两种观点:一是认为使用 PEEP 模式会认为增高胸腔内压力,进而会影响颈内静脉的回流,会使颅内压力进一步升高;另一种观点是认为早期 PEEP 使用可以防止肺泡塌陷,减少肺毛细血管的渗透,增加肺的功能残气量,进一步减少肺回心血量,改善肺的通气/血流比值。目前大部分学者认同后一种观点。

马春林等^[14]研究认为,在 NPE 患者机械通气中采用高 PEEP 可改善患者氧合,降低 28 d 病死率。康杰等^[15]认为,对 NPE 重症患者应该使用高于 12~18 cmH₂O(1 cmH₂O=0.098 kPa)的 PEEP 值,临床可能会更加受益。

但有的学者对使用 PEEP 的数值持不同观点,认为应

考虑 PEEP 对全身循环及脑灌注的影响,不宜使用过高的 PEEP,认为采取 PEEP 的安全数值,应该在 <15 cmH₂O 为宜。杨中良等^[16]认为,NEP 患者使用 PEEP 可以促进肺开放复张,改善肺氧合。杨锦平等^[17]认为,机械通气加用 PEEP 治疗重型颅脑损伤后 NPE,能在短时间内明显提高 PaO_2 ,是目前治疗 NPE 最有效的方法之一。

屠传建等^[18]研究发现,如果在使用机械通气的同时,能够限制气道压力,减少潮气量,使患者处于轻度呼吸性碱中毒的状态中,可以降低 NPE 的病死率。Marshall 等^[19]研究认为,如果患者采用俯卧位进行机械通气,也可以明显降低 NPE 患者的病死率,是一种有效的治疗方法。

马跃瑞^[20]研究认为,早期机械通气抢救 NPE 患者,疗效显著,通过精心护理,能显著改善患者临床症状和体征,对提高患者预后具有重要意义。

黄文平等^[21]认为,使用反比通气的机械通气模式需根据患者的具体病情而定,如果患者在使用 PEEP >15 cmH₂O 的情况下,病情仍无明显缓解,可以考虑采用反比通气的机械通气模式。

5.4 亚低温治疗:NPE 发病与机体的应激反应密切相关,应激反应可能是 NPE 发生的基础。亚低温治疗脑出血致 NPE 不仅能降低病死率,还能提高存活患者的生存质量^[22]。

5.5 稳定循环状态:可以使用洋地黄等强心药物增强心肌收缩力;也可以使用多巴胺等血管活性药物,扩张血管,改善微循环,进一步降低肺的后负荷。郑绍鹏等^[23]研究认为,多巴胺对 NPE 有很好的治疗作用。

5.5.1 液体管理:对于 NPE 患者目前主张限制液体入量,但对于休克患者主张进行容量复苏。由于 NPE 的患者大部分存在肺的毛细血管通透性增高,如果能够适当补充胶体和给予利尿药物,有助于循环稳定,并能协助减轻患者肺水肿的程度。

5.5.2 激素的使用:应用地塞米松或甲泼尼龙可以减轻脑水肿,并能降低肺毛细血管通透性。

5.5.3 其他药物的选择:神经科危重症患者常伴有水、电解质平衡紊乱,监测患者的上述指标,及时使用补充水、电解质平衡的药物;使用呼吸机的患者可以考虑适当使用中枢神经抑制药物,如地西洋及巴比妥类药物,可以减少患者对交感神经的兴奋,有助于减轻 NPE;神经系统疾病重症患者往往合并不同程度的感染,抗感染药物的使用也是非常重要的。血必净注射液通过其拮抗炎症介质的作用,从而对重型颅脑损伤后 NPE 患者的肺功能有一定的保护作用^[25]。

参考文献

- [1] Baumann A, Audibert G, McDonnell J, et al. Neurogenic pulmonary edema [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2007, 51(4): 447-455.
- [2] 刘敏,廖志钢,张永亮.闭合性颅脑损伤后神经源性肺水肿的回顾性研究[J].华西医科大学学报,1998,29(1):99-101.
- [3] 刘晶丽,杨小敏,叶小燕.颅脑损伤后神经源性肺水肿 120 例分析[J].影像医学,2010,25(30):4464-4465.
- [4] Brambrink AM, Dick WF. Neurogenic pulmonary edema. Pathogenesis, clinical picture and therapy [J]. Anaesthesist, 1997, 46(11): 953-963.

- [5] 杨树林, 谢永强. 神经源性肺水肿 63 例报告并文献复习[J]. 中华危重病急救医学, 2006, 18(6): 322.
- [6] 李贵福, 陈发军, 朱文燕, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血合并急性神经源性肺水肿临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2012, 38(6): 363-366.
- [7] 何健卓, 张敏州, 郭力恒. 动脉瘤破裂血管内弹簧圈栓塞术后并发神经源性肺水肿 1 例[J]. 广东医学, 2013, 34(5): 681.
- [8] Muroi C, Keller M, Pangalu A, et al. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2008, 20(3): 188-192.
- [9] 胡承志, 杨静, 程立顺, 等. 急性重症脑血管病并发神经源性肺水肿 28 例分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(7): 1187-1188.
- [10] van der Zee H, Neumann PH, Minnear FL, et al. Effects of transient intracranial hypertension on lung fluid and protein exchange [J]. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol, 1983, 54(1): 178-184.
- [11] 李春森, 宋志军, 蒋一强, 等. 静脉注射苯海拉明肾上腺摘除和假手术等预处理对脑伤大鼠肺水肿的影响[J]. 中华危重病急救医学, 1999, 11(10): 602-603.
- [12] 吴绘, 马铁柱, 孙世中, 等. PiCCO 监测在神经源性肺水肿患者中的应用研究[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(1): 52-55.
- [13] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 564-565, 126.
- [14] 马春林, 梁道业, 郑福奎. 高呼气末正压在神经源性肺水肿机械通气中的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(5): 339-342.
- [15] 康杰, 张碧丽. 重症手足口病合并神经源性肺水肿的机械通气治疗[J]. 天津医科大学学报, 2011, 17(1): 65-67.
- [16] 杨中良, 周竞崎, 孙宝玲, 等. 呼气末正压通气对重型颅脑损伤患者中心静脉压的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(5): 283-285.
- [17] 杨锦平, 何鹏, 刘付军. 呼气末正压通气治疗重型颅脑损伤后神经源性肺水肿的疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(7): 997-998.
- [18] 屠传建, 马卫星, 柳建生, 等. 机械通气在颅脑损伤后神经源性肺水肿的临床应用[J]. 中华危重病急救医学, 2004, 16(3): 192.
- [19] Marshall SA, Nyquist P. A change of position for neurogenic pulmonary edema [J]. Neurocrit Care, 2009, 10(2): 213-217.
- [20] 马跃瑞. 早期机械通气急诊抢救神经源性肺水肿患者的护理[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(12): 134-135.
- [21] 黄文平, 唐瑞璠, 范真. 42 例神经源性肺水肿早期机械通气的临床分析[J]. 中华危重病急救医学, 2007, 19(2): 114.
- [22] 梁成, 王纪佐, 李新. 头颅亚低温治疗神经源性肺水肿的研究[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(9): 1696-1699.
- [23] 郑绍鹏, 张牧城. 神经源性肺水肿的诊治进展[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(4): 517-519.
- [24] Sedy J, Zicha J, Kunes J, et al. Atropine may prevent the development of neurogenic pulmonary edema [J]. Med Hypotheses, 2009, 73(1): 42-44.
- [25] 杨新翔, 蒋宝虎, 吴衡. 血必净对颅脑外伤后神经源性肺水肿患者肺功能及血浆 TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. 临床神经外科杂志, 2011, 8(2): 68-69.

(收稿日期: 2015-03-15)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语(二)

磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂)

吗替麦考酚酯 (mycophenolate mofetil, MMF)

慢性阻塞性肺疾病

(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)

盲肠结扎穿刺术 (caecal ligation and puncture, CLP)

酶联免疫吸附试验

(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)

每搏量 (stroke volume, SV)

弥漫性肺泡损伤 (diffuse alveolar damage, DAD)

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌

(methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA)

内皮素 (endothelin, ET)

尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)

平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)

葡萄糖转运蛋白 (glucose transporter, GLUT)

全身炎症反应综合征

(systemic inflammatory reaction syndrome, SIRS)

群体反应性抗体 (panel reactive antibody, PRA)

人白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)

乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)

三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP)

社区获得性肺炎 (community acquired pneumonia, CAP)

神经根型颈椎病 (cervical spondylotic radiculopathy, CSR)

神经胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP)

神经源性肺水肿 (neurogenic pulmonary edema, NPE)

肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR)

肾血流量 (renal blood flow, RBF)

术后认知功能障碍

(postoperative cognitive dysfunction, POCD)

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)

体质量指数 (body mass index, BMI)

天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)

细胞间黏附分子-1

(intercellular adhesion molecular-1, ICAM-1)

心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR)

心排血量 (cardiac output, CO)

心肾综合征 (cardiorenal syndrome, CRS)

血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptor blocker, ARB)

血管紧张素转换酶抑制剂

(angiotensin converting enzyme inhibition, ACEI)

血管细胞黏附分子-1

(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)

血红蛋白 (hemoglobin, Hb)

血肌酐 (serum creatinine, SCr)

胰肾联合移植

(simultaneous pancreas and kidney transplantation, SPK)