

• 临床经验 •

神经源性肺水肿 6 例临床分析及文献复习

陆宏达¹ 姜素文¹ 吴霄迪¹ 尹彦斌¹ 高文卿²¹天津市第三中心医院急诊科,天津 300170;²天津市第三中心医院心脏中心,天津 300170

通信作者:姜素文,Email:60137908@163.com

【摘要】 目的 探讨神经源性肺水肿(NPE)早期诊断及正确治疗并复习文献。**方法** 回顾分析天津市第三中心医院急诊科 2017 年 3 月至 2021 年 3 月收治的 6 例急诊诊断为 NPE 患者病例资料。**结果** 6 例患者均起病急,出现严重的呼吸困难及低氧血症,双肺可闻及明显的湿性啰音,白细胞计数(WBC)均不同程度升高($11 \sim 22$) $\times 10^9/L$,降钙素原(PCT)正常或轻度升高,痰细菌学检查均为阴性,氧合指数均 < 200 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa);胸部 CT 主要表现为斑片或大片状渗出,病灶大小不一,不按叶段分布。通过降低颅内压、呼吸机辅助呼吸、液体治疗、抗菌药物抗感染治疗、营养支持等,6 例患者均好转出院,无一例因 NPE 而死亡。**结论** NPE 病情复杂,发病急,发展迅速,早期诊断、采取正确的治疗措施,可以提高救治成功率,改善患者预后。

【关键词】 神经源性肺水肿; 诊断; 治疗; 文献复习**基金项目:**天津市医院协会医院管理研究项目(2016004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211230-01956

Clinical analysis and literature review of six cases of neurogenic pulmonary edema

Lu Hongda¹, Jiang Suwen¹, Wu Xiaodi¹, Yin Yanbin¹, Gao Wenqing²¹Department of Emergency, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China; ²Heart Center, the Third Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Jiang Suwen, Email: 60137908@163.com

【Abstract】 Objective To explore the early diagnosis and correct treatment of neurogenic pulmonary edema (NPE) and review the literature. **Method** Retrospective analysis was performed in six patients diagnosed as NPE who were admitted to the emergency department of Tianjin Third Central Hospital from March 2017 to March 2021. **Results** Six patients had acute onset, presenting severe dyspnea and hypoxemia, and obvious wet rales could be heard in both lungs. The white blood cell count (WBC) increased to varying degrees ($11 \sim 22$) $\times 10^9/L$, procalcitonin (PCT) was normal, or slightly increased, sputum bacteriological examination was negative, and oxygenation index was < 200 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa). Chest CT mainly showed patchy or patchy exudation. The lesions were of different sizes and were not distributed according to lobes. By reducing intracranial pressure, ventilator assisted breathing, liquid therapy, anti-infection therapy with antibiotics, nutritional support, all six patients were well and discharged, and no one died of NPE. **Conclusions** NPE has complex condition, acute onset and rapid development. Early diagnosis and correct treatment can improve the success rate of treatment and prognosis of patients with NPE.

【Key words】 Neurogenic pulmonary edema; Diagnosis; Treatment; The literature review**Fund program:** Hospital Management Project of Tianjin Hospital Association (2016004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211230-01956

神经源性肺水肿(neurogenic pulmonary edema, NPE)是指直接由于颅脑损伤或中枢神经系统疾病引起颅内压急剧增高,进而引发以急性呼吸困难和进行性低氧血症为临床特征性表现的中枢性肺水肿^[1],其发病急,进展快。虽然一两天内胸部影像学检查可有明显的肺部进展变化,但仍缺乏早期、特异性的诊断方法,病死率高。总结本院 2017 年 3 月至 2021 年 3 月急诊科收治的 6 例 NPE 患者的临床资料,并结合文献复习,报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料(表 1):6 例患者中女性 3 例,男性 3 例,年龄 34~70 岁。6 例均起病危急,1 例为脑干肿瘤术后发病,2 例为颅脑损伤后发病,2 例为脑出血后发病,1 例为癫痫持续状态后发病。

1.2 NPE 的诊断依据^[2](表 1):① 双侧肺部浸润性病变;② 氧合指数 < 200 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa);③ 存在中

枢神经系统病变;④ 除外心源性肺水肿;⑤ 除外其他导致急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)的常见原因,如误吸、大量输血、脓毒症等。

1.3 临床表现及诊断(表 1)

1.3.1 临床表现:6 例患者入住急诊或者急诊重症监护病房(intensive care unit, ICU)时均行气管插管,急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 15~30 分,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS) 3~9 分。1 例脑干肿瘤患者 NPE 发生时间为术后 5 d;1 例患者因癫痫持续状态就诊,入急诊 1 h 内发生 NPE,并出现心室颤动;其他 4 例患者发生 NPE 时间均小于 24 h。5 例患者有发热($37.3 \sim 38.5$ °C);6 例患者均出现不同程度的意识障碍和严重呼吸窘迫综合征,氧合指数 < 200 mmHg,双肺可闻及明显的湿性啰音;其中 1 例患者出现呼吸停止,4 例患者在 NPE 病程中合并肺部感染。

表 1 6 例 NPE 患者的临床资料

例序	性别	年龄 (岁)	诊断	APACHE II 评分(分)	GCS 评 分(分)	临床 表现	胸部影像 学表现
1	男	34	癫痫持续 状态	30	3	呼吸停止, 两肺渗出性改变 心室颤动	
2	男	65	脑出血	20	8	呼吸窘迫, 两肺渗出性改变, 低氧血症	双侧胸腔积液
3	女	70	颅脑损伤	23	8	呼吸窘迫, 两肺渗出性改变, 低氧血症	双侧胸腔积液
4	男	45	室管膜瘤	15	9	呼吸窘迫, 两肺渗出性改变 低氧血症	
5	女	54	颅脑损伤	24	7	呼吸窘迫, 两肺渗出性改变, 低氧血症	肺门蝴蝶形阴影
6	女	62	脑出血	26	7	呼吸窘迫, 两肺渗出性改变, 低氧血症	双侧胸腔积液

注: NPE 为神经源性肺水肿, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, GCS 为格拉斯哥昏迷评分

1.3.2 实验室检查:6 例 NPE 患者白细胞计数(white blood cell count, WBC)均不同程度升高($11 \sim 22$) $\times 10^9/L$, 降钙素原(procalcitonin, PCT)正常或轻度升高, 6 例患者痰细菌学检查均为阴性, 血气分析显示氧合指数均 < 200 mmHg。

1.3.3 影像学检查:胸部 CT 主要表现为斑片或大片状渗出, 病灶大小不一, 不按叶段分布, 其病灶主要分布于双肺背侧, 部分病例可出现双侧胸腔积液及典型的肺门蝴蝶形阴影。

1.4 治疗及转归(表 2)

1.4.1 治疗方法:①降低颅内压, 应用甘露醇脱水, 激素减轻脑水肿, 补充白蛋白及呋塞米利尿, 包括 20% 甘露醇、速尿 20~40 mg 等脱水药物, 甲泼尼龙 40~80 mg 每日 2 次静脉滴注。②6 例患者均行经口气管插管, 机械通气, 采用呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP)模式通气。6 例患者 PEEP 设置峰值 8~15 cmH₂O(1 cmH₂O $\approx$ 0.098 kPa), 未见气压伤等不良反应。在行机械通气的同时, 给予患者镇静治疗, 以改善通气疗效, 降低氧耗。③液体治疗, 通过脉搏指示连续心排血量监测(pulse index continuous cardiac output, PiCCO)动态监测血管外肺水、心排血量(cardiac output, CO)等指标变化, 控制脱水及补液量, 避免液体过负荷。④因急性肺水肿时合并有肺部感染, 应用有效抗菌药物抗感染治疗。⑤营养支持及纠正水、电解质、酸碱失衡。⑥部分患者应用了乌司他丁治疗。

1.4.2 转归:6 例患者给予积极的治疗后, 均治愈出院, 无一例患者因 NPE 而死亡; 机械通气时间 3~19 d, 平均 10.6 d; 6 例患者住院时间 7~25 d, 平均 16 d。

2 文献复习及讨论

2.1 发病机制目前尚不明确, 主要有以下几种学说。

2.1.1 动力性学说^[3-4]和冲击伤学说^[5]: 颅脑损伤后出现颅内压力升高, 同时机体产生应激反应, 引起交感神经过度兴奋, 释放大量的儿茶酚胺, 导致周围血管阻力和心脏后负荷增加, 心室舒张间期缩短, 心室顺应性下降, 心功能衰竭, 使肺循环压力升高, 肺静脉和跨肺静脉毛细血管压增高, 肺间质和肺泡内液体增多, 从而形成急性肺水肿。同时冲击伤直

表 2 6 例 NPE 患者的治疗与转归

例序	诊断	治疗	转归
1	癫痫持续 状态	甘露醇脱水, 气管插管, 机械通气, 电除颤, 乌司他丁 治疗急性循环衰竭, 利多卡因控制室性期前收缩, 倍他乐克抑制交感风暴, 亚低温治疗, PiCCO 监测下进行液体治疗	治愈 出院
2	脑出血	甘露醇脱水, 激素减轻脑水肿, 气管插管, 机械通气, PiCCO 监测下进行液体治疗, 因肺部感染 行抗感染治疗, 亚低温治疗	治愈 出院
3	颅脑损伤	甘露醇脱水, 激素减轻脑水肿, 气管插管, 机械通气, PiCCO 监测下进行液体治疗, 因肺部感染 行抗感染治疗, 亚低温治疗	治愈 出院
4	室管膜瘤	甘露醇脱水, 激素减轻脑水肿, 气管插管, 机械通气, PiCCO 监测下进行液体治疗, 补充白蛋白, 亚低温治疗	治愈 出院
5	颅脑损伤	甘露醇脱水, 激素减轻脑水肿, 气管插管, 机械通气, PiCCO 监测下进行液体治疗, 因肺部感染 行抗感染治疗, 亚低温治疗	治愈 出院
6	脑出血	甘露醇脱水, 激素减轻脑水肿, 气管插管, 机械通气, PiCCO 监测下进行液体治疗, 因肺部感染 行抗感染治疗, 亚低温治疗	治愈 出院

注: NPE 为神经源性肺水肿, PiCCO 为脉搏指示连续心排血量监测

接作用于肺毛细血管内皮细胞间连接, 造成细胞损伤, 使血管通透性增加, 导致蛋白大量渗出。

2.1.2 通透性假说^[6]: 交感神经过度兴奋后导致肺部血管上的 α 与 β 受体比例失衡, $\alpha 1$ 受体改变使血管收缩, 肺毛细血管压力增加; 肺血管内皮细胞内钙离子浓度增高, 细胞收缩从而间隙扩大; 内皮细胞脱落损伤, 使毛细血管通透性增加, 大量蛋白外渗, 形成急性肺水肿。

2.2 诊断: 目前主要根据其病史、临床表现、影像学检查、动脉血气分析以及血流动力学监测等综合分析以协助诊断, 包括胸部 X 线或者胸部 CT 检查提示双侧肺部浸润性病变, 氧合指数 < 200 mmHg, 除外心源性肺水肿, 存在中枢神经系统病变, 除外其他导致 ARDS 的常见原因(如误吸、大量输血、脓毒症等)。早期胸部影像学表现不明显, 可无异常或者仅有肺纹理增粗; 晚期则表现为双肺呈斑片状或者云雾状阴影, 以及典型的蝴蝶形阴影^[7-9]。在 NPE 临床症状出现后可通过彩色超声与心源性肺水肿相鉴别。

2.3 治疗: 积极治疗神经系统原发病, 迅速降低颅内压力, 急性肺水肿是并发症, 应及早进行机械通气治疗。

2.3.1 机械通气: 应采用 PEEP 通气模式, 不宜使用过高的 PEEP, 可根据治疗过程中的动态颅内压监测结果调整 PEEP 水平, 其安全数值应不超过 15 cmH₂O。杨中良等^[10]认为, NPE 患者使用 PEEP 通气可促进肺复张, 改善氧合。杨锦平等^[11]认为, 用 PEEP 模式机械通气治疗重型颅脑损伤后 NPE, 能明显提高动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂), 有效治疗 NPE。

2.3.2 亚低温治疗: 实施亚低温可以减少患者的肌肉做功, 降低机体耗氧量; 抑制细胞外 Ca²⁺ 内流以阻断 Ca²⁺ 对神经元的毒性作用; 同时可以抑制儿茶酚胺、乙酰胆碱等内源性毒性物质的释放, 最终能改善 NPE 患者的预后。

2.3.3 液体管理: NPE 患者的液体管理须在 PiCCO 动态监

测血管外肺水、CO 等指标基础上进行,严密监测脱水及补液量,避免因脱水或补液量过多而增加患者的病死率。

2.3.4 血管活性药物应用: NPE 患者常合并心功能异常,因此需要应用血管活性药物。酚妥拉明能够降低周围血管阻力,减少回心血量,有利于减轻肺水肿^[12]。多巴胺和多巴酚丁胺可增加 CO,能够改善心功能和维持血压。米力农等磷酸二酯酶抑制剂兼有正性肌力作用和血管扩张作用,因此也能够应用于 NPE 患者。

2.3.5 其他: 有研究发现,利多卡因能显著抑制颅脑损伤后交感神经系统过度兴奋,并通过增加脑血管对动脉血 PaCO₂ 反应敏感性,提高脑血流量,进而改善颅脑损伤后脑缺血、缺氧状况^[13]。

2.4 讨论: 本组报道 6 例患者的资料及国内外文献资料均提示,颅脑损伤、急性脑出血、蛛网膜下腔出血、大面积脑梗死等均易发生 NPE^[14]。本组 6 例患者中有 1 例为癫痫持续状态后出现肺水肿,并发生心室颤动,进而进行心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR),抢救成功;1 例患者为桥延部肿瘤,目前有关桥延部肿瘤显微外科手术合并 NPE 的病例报道较少,NPE 的病程可分为早期和延迟期,急性呼吸困难症状通常在发病后 2~3 d 内消失^[15]。本组 6 例患者中有 1 例脑干肿瘤患者 NPE 发生时间为术后 5 d;1 例癫痫持续状态患者入急诊 1 h 内发生 NPE;其他 4 例患者发生 NPE 时间均小于 24 h。癫痫持续状态患者发生 NPE 后,虽然并发心室颤动进行了 CPR,但是患者很快恢复,病程最短。桥延部肿瘤患者术第 5 d 才发生 NPE,并且病程较长(10 d),可能是桥延部局部损伤 NPE 触发区与弥漫性损伤(蛛网膜下腔出血、颅脑损伤等)并发 NPE 的病例特点有所不同。

本组 6 例 NPE 患者的临床表现与治疗转归与既往文献报道一致^[16-18]。早期及时诊断,采取正确的治疗措施,能够改善 NPE 患者的预后。当患者出现严重的呼吸困难和低氧血症时,疾病已经进展到晚期,因此早期诊断尤为重要。如果我们能够排除误吸、原发性的心肺肾脏等疾病导致的肺水肿以及输液过多导致的非 NPE,当患者出现不明原因的呼吸困难、血氧饱和度进行性下降时,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 < 300 mmHg 可及早作出诊断^[19]。

本组中所有患者均在积极治疗中枢神经系统原发病基础上,采取了机械通气、减轻脑水肿、抗感染等治疗措施。在机械通气策略方面,与国内外报道一致^[10-11],采用了 PEEP 通气,PEEP 设置峰值范围 8~15 cmH₂O,能够有效扩张小气道和肺泡,增加肺泡内压力,抑制毛细血管渗漏,减轻肺水肿;同时可增加肺内功能残气量,改善通气与血流比值失调,进而改善氧合,有效降低患者病死率,本组 6 例患者均未出现机械通气所致气压伤等不良反应。液体治疗方面,本组患者均通过 PiCCO 动态监测血管外肺水、CO 等指标变化,在兼顾血流动力学稳定及脑灌注的同时避免液体过负荷。NPE 患者会出现毛细血管通透性增加,大量蛋白渗出,本组部分患者采取了静脉输注白蛋白,增加循环血胶体渗透压,以减

轻肺水肿。4 例患者合并不同程度肺部感染,给予了有效的抗感染治疗,但是本组病例痰细菌学检查均为阴性,与既往文献报道不同^[20],考虑可能与病例数较少有关。

综上所述,通过本组病例及文献复习 NPE 的发病机制及诊治,可知 NPE 的发生是一个十分复杂的病理生理过程,是由多因素造成的,该病发病急,进展快,致死率高,应做到早期诊断及正确治疗,尤其是早期机械通气治疗,提高救治成功率及患者的生存率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cushing H. I. On the avoidance of shock in major amputations by cocaineization of large nerve-trunks preliminary to their division. With observations on blood-pressure changes in surgical cases [J]. Ann Surg, 1902, 36 (3): 321-345. DOI: 10.1097/0000658-190209000-00001.
- [2] Davison DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema [J]. Crit Care, 2012, 16 (2): 212. DOI: 10.1186/cc11226.
- [3] Ridenti FA. Neurogenic pulmonary edema: a current literature review [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2012, 24 (1): 91-96.
- [4] Sedý J. Etiopathogenesis of neurogenic pulmonary edema [J]. Wien Med Wochenschr, 2010, 160 (5-6): 152-154. DOI: 10.1007/S10354-010-0759-4.
- [5] Theodore J, Robin ED. Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema [J]. Lancet, 1975, 2 (7938): 749-751. DOI: 10.1016/s0140-6736(75)90729-1.
- [6] Sedý J, Zicha J, Nedvídková J, et al. The role of sympathetic nervous system in the development of neurogenic pulmonary edema in spinal cord-injured rats [J]. J Appl Physiol (1985), 2012, 112 (1): 1-8. DOI: 10.1152/jappphysiol.00574.2011.
- [7] Reuter-Rice K, Duthie S, Hamrick J. Neurogenic pulmonary edema associated with pediatric status epilepticus [J]. Pediatr Emerg Care, 2011, 27 (10): 957-958. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3182309eac.
- [8] Otero HJ, Pollock AN. Neurogenic pulmonary edema [J]. Pediatr Emerg Care, 2014, 30 (11): 845-846. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000309.
- [9] Mutoh T, Kazumata K, Kobayashi S, et al. Serial measurement of extravascular lung water and blood volume during the course of neurogenic pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage: initial experience with 3 cases [J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2012, 24 (3): 203-208. DOI: 10.1097/ANA.0b013e318242e52e.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2012.05.007.
- [11] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2011.07.007.
- [12] Krishnamoorthy V, Weinberg G. Phentolamine for neurogenic pulmonary edema: bench to bedside progress [J]. Chest, 2012, 142 (3): 809. DOI: 10.1378/chest.12-0855.
- [13] Hall SR, Wang L, Milne B, et al. Intrathecal lidocaine prevents cardiovascular collapse and neurogenic pulmonary edema in a rat model of acute intracranial hypertension [J]. Anesth Analg, 2002, 94 (4): 948-953. DOI: 10.1097/00000539-200204000-00032.
- [14] 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. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2006.06.019.
- [15] Davison DL, Chawla LS, Selassie L, et al. Neurogenic pulmonary edema: successful treatment with IV Phentolamine [J]. Chest, 2012, 141 (3): 793-795. DOI: 10.1378/chest.11-0789.
- [16] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2013.07.012.
- [17] 常鹏飞,张磊,孙世中.神经源性肺水肿的诊治进展 [J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2016, 25 (10): 856-860. DOI: 10.16548/j.2095-3720.2016.10.027.
- [18] 郭阳阳,石广志,张铮,等.桥延部肿瘤显微外科手术合并神经源性肺水肿 6 例分析 [J]. 疑难病杂志, 2021, 20 (7): 664-666. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.07.004.
- [19] 赵菁.神经源性肺水肿的发病机制及诊疗进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22 (4): 442-444. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.032.
- [20] 翁志骏,陈险峰,胡海清,等. ICU 呼吸道标本病原菌分布及耐药性分析 [J]. 实用检验医师杂志, 2018, 10 (4): 234-236. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2018.04.012.

(收稿日期: 2021-12-30)