

## 神經性肺水腫

### 前 言

民國八十七年四月以來，台灣地區受到腸病毒肆虐，許多小孩因此得到手足口病、咽峽炎等疾病，症狀輕者如發燒、出疹、口腔及咽部長水泡，也有得到嚴重併發症者，如急性肺水腫、心肌炎、腦膜腦炎、肢體麻痺，甚或急性死亡。累計至 87 年 12 月 31 日，全國重症病例共有 405 人，死亡者達 78 人。大多病例死亡的原因多是手足口病或咽峽炎併發中樞神經的侵犯症狀後，在短時間內發生呼吸困難、咳血或氣管內抽吸物中含有大量泡沫狀的粉紅色液體等症狀，雖經急救仍急速惡化而不治死亡<sup>(1)</sup>。由於神經性肺水腫 (neurogenic pulmonary edema) 被認為是可能引起肺水腫甚至肺出血的致病機轉之一<sup>(2)</sup>，因而對其病理變化、臨床症狀與徵候做一文獻探討，提供有關人員參考。

### 歷 史

根據 Breasted<sup>(3)</sup> 對有關神經性肺水腫症狀的描述可追溯至數千年前，當時有位嚴重頭部外傷的病人，併發脈搏異常、口鼻流出血樣狀液體的現象。雖然症狀的描述歷史已非常久遠，然而我們至今對它的瞭解仍然非常有限。

### 原 因

神經性肺水腫是一種非心因性的肺水腫，通常導源於中樞神經外傷或病變。而這些中樞神經病變，如輕微癲癇發作、誘導麻醉、三叉神經阻斷術，到嚴重的腦出血、腦栓塞、蜘蛛網膜下腔出血、腦瘤、急性頭部外傷、頸部脊髓外傷、細菌或病毒性腦膜炎或腦炎及其他の中樞神經病變，會引發顱內壓突然上升，均可能造成神經性肺水腫<sup>(4-20)</sup>。因此，有許多神經性肺水腫的症狀可能不明顯，以致無法估計真正的發病率。

## 病理機轉

截至目前為止，有兩種理論是造成神經性肺水腫病理變化的主要機轉，一是血行動力學的變化，二是微血管滲透性的改變<sup>(2,21-24)</sup>。一般而言，在中樞神經受到傷害後會急速發生血行動力學上的變化，而且很快就回復正常，但是微血管滲透性的改變，卻持續較久。

### 一、血行動力學的變化

當腦部受到傷害後，引發顱內壓上升，造成下視丘的不穩定，於是在極短時間內便透過下行自律神經傳導路徑傳遞大量神經電氣衝動訊息，造成大量、過度地刺激  $\alpha$  交感神經，導致所謂的「爆發性作用 (blast effect)」，引發嚴重的全身性及肺部血管痙攣收縮，也大量增加靜脈血液的回流<sup>(25-27)</sup>。同時，也可在短短數分鐘內在血液中發現大量使血管收縮的化學物質 (catecholamine)。由於血管阻力急速增加，導致心臟應變不及，於是左心室功能受到影響，左心房壓力上升；也由於肺部微血管壓力的上升，造成肺微血管內皮受傷及滲透性的改變<sup>(28)</sup>。即使血管收縮回復之後，這種結果仍然繼續存在。此時，血壓已恢復正常，肺部微血管內的蛋白質及水份持續流出至間質組織內，而導致神經性肺水腫的發生。因此在短短數分鐘內便可以在胸部 X 光上觀察到肺水腫的變化，但是這些血行動力學的指標往往在臨床上要監測時已恢復正常。不論是人體或動物研究<sup>(27)</sup>均顯示：神經性肺水腫的發生與否，與左心室對急性血壓上升的應變能力較有關係，而與血壓上升的程度較無關係。這也解釋為何有些人會發生神經性肺水腫，而有些人則不會，完全端視中樞神經傷害後，心臟是否能應付血行動力學的改變而定。這也是為何神經性肺水腫難以預測的原因。

在某些病人及動物的研究<sup>(29)</sup>發現中樞神經傷害會造成迷走神經興奮，因而導致心跳太慢，這種情況下使用 Atropine 治療，可以預防心跳太慢，也能預防左心房壓力上升，從而使中樞神經可容忍較高的顱內壓力，而不至於發生神經性肺水腫。

### 二、微血管滲透性的改變

雖然部份學者<sup>(23,25,26)</sup> 認為高壓引起的「爆發性作用」是引發神經性肺水腫唯一的原因，但是多數學者<sup>(2,27,30,31)</sup>卻不認為只有任何單一的因素可以導致神經性肺水腫，他們認為不論是血壓或體液的負荷，都不足以誘發滲透性的改變，尤其是那些較晚發生的神經性肺水腫，甚至找不到曾有血壓上升的證據。有學者<sup>(24,27,30,31,32)</sup>提出在沒有增加全身性與肺部血壓的情況下，仍然可以增加血管的通滲透性，因為交感神經可以直接控制血管內膜的滲透性，來調節組織內體液的平衡，其機轉是靠改變內膜滲透孔的數目與大小。此外，也有人<sup>(13)</sup>提過在缺氧的情況也是誘發肺微血管滲透性改變的重要因素。Colice<sup>(31)</sup> 和 Patterson<sup>(33)</sup>等人提出嗜中性白血球可以局部阻塞肺微血管，導致阻力上升，進而增加肺微血管的滲透性，因此嗜中性白血球有可能在神經性肺水腫扮演部份角色。在交感神經受到刺激後淋巴管也收縮，造成淋巴引流的阻滯，尤其在肺微血管滲透性改變且過濾量增加時，間質組織內便充滿了來不及引流出去的淋巴，因而形成神經性肺水腫。

一般而言，可以用肺泡中是否存有含高蛋白質的肺泡積液來區別高壓或血管滲漏引起之肺水腫<sup>(23)</sup>。神經性肺水腫的肺泡積液中含有豐富的蛋白質，而這些蛋白質量的增加及如何解讀，受到許多因素的影響，如神經性肺水腫、肺部的不顯性感染（通常伴隨白血球增加，尤其是嗜中性白血球）、因某部份肺受到傷害致血液灌流改變或淋巴腺病變改變了淋巴的成份。目前非侵襲性的核子醫學研究，可以對微血管的滲漏提供定量及更清楚的瞭解<sup>(34)</sup>。

### 神經化學與神經傳導路徑在神經性肺水腫扮演的角色

至目前為止， $\alpha$  交感神經受到大量、過度地刺激導致所謂的「爆發性作用（blast effect）」，及血液內 catecholamine 的大量釋出，仍然是導致神經性肺水腫最可能、最重要的原因。透過動物研究發現，使用  $\alpha$  交感神經阻斷劑抑制周邊交感神經電氣訊息的傳遞，可以有效地預防神經性肺水腫的發生<sup>(25)</sup>。另外，研究也顯示 catecholamine 的濃度可以在中樞神經受到傷害後數秒鐘內即有明顯的上升<sup>(35,36)</sup>。至於 catecholamine 的來源並不是很

清楚，但下列的研究可提供一些線索：1.有人認為來自腎上腺，但切除兩側腎上腺後，仍然發生神經性肺水腫。2.切除內臟神經（splanchnic denervation），但卻無法預測是否會發生神經性肺水腫。3.上胸交感神經切除可以減少，但不能完全阻斷神經性肺水腫。4.頸部脊髓的完整是發生神經性肺水腫的必要條件，因為截斷頸部脊髓可以完全預防神經性肺水腫的發生，但是確切製造 catecholamine 的神經連結部位仍不知道<sup>(37,38)</sup>。至於 catecholamine 如何影響肺微血管的滲透性則不十分清楚，可能透過 catecholamine 或其誘發之第二種荷爾蒙，改變  $\beta$ -adrenergic tone，或其他神經化學物質作用在微血管內膜上<sup>(39)</sup>。 $\beta$ -adrenergic agonist 可以預防組織胺誘發之滲透性改變，相反地  $\beta$ -blocker 可以增加血管表面積，因而增加滲漏出血管外的蛋白質含量。另外一種藥物 diphenylhydantoin 也可以減少神經性肺水腫，雖然真正的原因並不明瞭，但它可以阻止嗜中性白血球的化學趨化反應（chemotaxis）則是已知的事實<sup>(40,41)</sup>。

延髓是身體的血管運動神經中樞，有學者認為是誘發神經性肺水腫的發起者。目前已知有二叢神經細胞（area A1 及 area A5）參與神經性肺水腫的反應，area A1 在延髓的腹側部，若將其兩側切除則會造成明顯地高血壓、心跳變慢及經常導致神經性肺水腫，且切除後會釋放出引起全身血壓上升的 arginine vasopressin<sup>(31,42,43,44)</sup>。area A5 在延髓上半部，對神經性肺水腫的影響更為明顯，它的神經纖維延伸至輸出交感神經的節前神經中樞，因此若切除頸部脊髓，當然會影響到 A5 神經訊息的傳遞，因而阻止神經性肺水腫的發生。area A1 與 area A5 似乎有相互拮抗的作用，以電氣刺激 area A5 會導致與切除 area A1 相同的作用<sup>(37)</sup>。另外有兩對神經核（nuclei of the solitary tract 及 area postrema）也參與了神經性肺水腫的形成。這兩個神經核對心臟血管的作用恰好相反，刺激單側的 area postrema 會使心臟輸出量、周邊血管阻力增加及血壓上升，但刺激 nuclei of the solitary tract 則呈相反作用<sup>(45)</sup>。若同時刺激這兩對神經核，則會造成嚴重的高血壓及神經性肺水腫。

Nuclei of the solitary tract 與 area A5、下視丘及脊髓有廣泛地傳入與

傳出神經纖維的連繫，而它剛好又位於背部迷走神經核的旁邊，這也說明它是引發神經性肺水腫的一個重要因子，因為迷走神經的興奮可以誘發呼吸道內神經末梢釋放 neuropeptides，因而增加蛋白質外滲至呼吸道內，增加神經性肺水腫的機會<sup>(43,46,47)</sup>。下視丘似乎也扮演了重要角色，因為某些下視丘的病變會加重神經性肺水腫。總之，下視丘及延髓內的 nuclei of the solitary tract、area postrema、area A1 與 area A5 整體的協調作用，讓自主神經系統對心臟血管系統作出反應，而造成神經性肺水腫<sup>(38)</sup>。

### 臨床症狀與徵候

神經性肺水腫通常在中樞神經受到傷害後數分鐘至數小時內快速地發生，造成咳嗽、咳血、呼吸困難，一般可觀察到病人呼吸變快、心跳變快、有缺氧的現象，且肺部可以聽到囉音，有些病人會有輕微發燒及白血球上升的現象。這些神經性肺水腫的發生非常快速，若治療得當，也消失的非常快速。也就是說，前述症狀在適當治療後 24 至 48 小時內就會恢復。若發生嚴重的缺氧、發紺等急性呼吸衰竭的現象，則可能在幾小時內就會導致病人死亡<sup>(2,12,13,18,19,,221,30)</sup>。

### 診斷與鑑別診斷

臨床上若遇到腦部外傷、腦部病變或電氣活動異常，尤其合併有顱內壓上升時，均需考慮神經性肺水腫的可能性。雖然目前仍有許多爭議，神經性肺水腫的診斷一般是指腦部病變合併肺水腫且排除吸入性肺炎及其他原因引起之肺水腫而言。有關放射線學診斷方面，因為對神經性肺水腫的本質不甚瞭解，所以對它在胸部 X 光上變化的描述，也非常的分歧。原則上所有非心因性的肺水腫都有可能屬於神經性肺水腫，它好發於上肺葉，這是因為此處的血管在爆發性作用後引起血壓上升、增加血管表面積時，無法忍受高壓所致<sup>(2,13)</sup>。由於神經性肺水腫與急性呼吸窘迫症候群同樣侵犯肺部且傷害肺泡微血管，因此二者常被混淆，但仍有兩點可供區別：第一、急性呼吸窘迫症候群導因於好幾種細胞激素（cytokines）的共同作用，而

神經性肺水腫則否。第二、急性呼吸窘迫症候群通常在原發病變 12-24 小時後引發肺部間質組織的變化，而神經性肺水腫則更快速就發生，通常在 2 小時內發生<sup>(12)</sup>。

## 治 療

對已有腦部傷害或病變的病人，最重要的治療目標是預防顱內壓的上升，並維持良好的肺功能。這需要對神經性肺水腫有所認知與提高警覺，因為許多預防肺水腫的治療方法會增加顱內壓，尤其前 24-48 小時最為重要。因此好的護理照顧（如恰當的姿勢、小心的抽痰等）、適時呼吸器的介入及合理的操作，與適當的藥物治療（如 dobutamine 及滲透壓性利尿劑 mannitol 的使用），都能增加存活的機會<sup>(2,12,13,19,48-50)</sup>。

## 結 語

總而言之，神經性肺水腫應當不是高壓或微血管滲透性改變任何單一因素所造成的，而是二者協同作用的結果。亦即是血管收縮的高壓作用在受傷的微血管內膜上，使得血液中蛋白質的外漏增加所致，因此診斷就非常困難。原則上，神經性肺水腫是靠排除其他可能的情況後再作診斷。對任何一位有明顯中樞神經受到傷害的患者而言，若他的胸部 X 光發現有任何種類的肺水腫跡象，均需把神經性肺水腫列為考慮的診斷之一。愈早發現及診斷出神經性肺水腫，並加以適當的醫療，就愈有存活的機會。

撰稿者：羅財樟<sup>1,2</sup>、江大雄<sup>1</sup>、陳國東<sup>1</sup>

- 1.前衛生署預防醫學研究所流行病學專業人員訓練班，現為疾病管制局疫情組流行病學訓練科。
- 2.省立苗栗醫院家庭醫學科

## 參考文獻

1. Department of Health, The Executive Yuan, Taiwan, R.O.C. Deaths among

- children during an outbreak of hand-foot-mouth disease-- Taiwan, Republic of China, February-July 1998. Epidemiology Bulletin 1998; 131-136.
2. Ell SR. Neurologic pulmonary edema. A review of the literature and a perspective. Invest Radiol 1991 May; 26(5): 499-506.
  3. Breasted JH. The Edwin Smith surgical papyrus. Vol. 2 Oxford, UK: Oxford University Press 1934; 2
  4. Archibald RB, Armstrong JD. Recurrent postictal pulmonary edema. Postgrad Med 1976; 63: 275-286.
  5. Liao JJ, Wong CW, Cheng WC, et al. Postictal neurogenic pulmonary edema during uncal herniation--a case report and literature review. Chang Keng I Hsueh 1995 Mar; 18(1): 68-72.
  6. Mulroy JJ, Mickell JJ, Tong TK, et al. Postictal pulmonary edema in children. Neurology 1985; 35: 403-405.
  7. Sarkar TK, Munshi AT. Case report : postictal pulmonary edema. Postgrad Med 1977; 61: 281-285.
  8. Braude N, Ludgrove T. Neurogenic pulmonary oedema precipitated by induction of anaesthesia. Br J Anaesth 1989; 62: 101-103.
  9. Wright RS, Feuerstein T, Brown J. Neurogenic pulmonary edema after trigeminal nerve blockade. Chest 1989; 96: 436-438.
  10. Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. Ann Neurol 1981 May; 9(5): 458-464.
  11. Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, et al. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. J Trauma 1995 Nov; 39(5): 860-866; discussion 866-868.
  12. Soler M, Raszynski A, Wolfsdorf J. Neurogenic pulmonary edema associated with pneumococcal meningitis. Clin Pediatr 1995 Aug; 34(8): 442-445.
  13. Dettbarn CL, Davidson LJ. Pulmonary complications in the patient with acute injury: neurogenic pulmonary edema. Heart Lung 1989 Nov; 18(6): 583-589.
  14. Touho H, Karasawa J, Shishido H, et al. Neurogenic pulmonary edema in the acute stage of hemorrhagic cerebrovascular disease. Neurosurgery 1989 Nov; 25(5): 762-768.
  15. Yabumoto M, Kuriyama T, Iwamoto M, et al. Neurogenic pulmonary edema associated with ruptured intracranial aneurysm: case report. Neurosurgery 1986 Aug; 19(2): 00-304.
  16. Reines HD, Dill L, Saad S, et al. Neurogenic pulmonary edema and missile

- emboli. *J Trauma* 1980 Aug; 20(8): 698-701.
17. Milley JR, Nugent SK, Rogers MC. Neurogenic pulmonary edema in childhood. *J Pediatr* 1979 May; 94(5): 706-709.
18. Chang LY, Huang YC, Lin TY. Fulminant neurogenic pulmonary oedema with hand, foot, and mouth disease. *Lancet* 1998 Aug; 352: 367-368.
19. Pender ES, Pollack CV. Neurogenic pulmonary edema: case reports and review. *The Journal of Emergency Medicine*, 1992; 10: 45-51.
20. Lee DS, Kobrine A. Neurogenic pulmonary edema associated with ruptured spinal cord arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 1983 Jun; 12(6): 691-693.
21. Chen HI. Hemodynamic mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Biol Signals* 1995 May-Jun; (3): 186-192.
22. Dettbarn CL, Davidson LJ. Pulmonary complications in the patient with acute head injury: neurogenic pulmonary edema. *Heart Lung* 1989 Nov; 18(6): 583-589.
23. Smith WS, Mattay MA. Evidence for a hydrostatic mechanism in human neurogenic pulmonary edema. *Chest* 1997 May; 111(5): 1326-1333.
24. Malik AB. Mechanism of neurogenic pulmonary edema. *Circ Res* 1985 Jul; 57(1): 1-18.
25. Theodore J, Robin ED. Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 405-411.
26. Theodore J, Robin ED. Pathogenesis of neurogenic pulmonary edema. *Lancet* 1975 Oct; II: 749-751.
27. Colice GL. Neurogenic pulmonary edema. *Clin Chest Med* 1985; 6: 473-489.
28. Schwarz S, Schwab S, Keller E, et al. Neurogenic disorders of heart and lung function in acute cerebral lesions. *Nervenarzt*. 1997 Dec; 68(12): 956-962.
29. Campbell GS, Haddy FJ, Adams WL. Circulatory changes and pulmonary lesions in dogs following increased intracranial pressure and the effect of atropine on such changes. *Am J Physiol* 1949; 158: 96-102.
30. Simon RP. Neurologic pulmonary edema. *Neurol Clin* 1993 May; 11(2): 09-323.
31. Colice GL, Mattay MA, Bass E, et al. Neurogenic pulmonary edema. *Am Rev Respir Dis* 1984 Nov; 130(5): 941-949.
32. Rosell S. Neuronal control of microvessels. *Annu Rev Physiol* 1980; 42: 359-371.
33. Patterson CE, Barnard JW, Lafuze JE, et al. The role of activation of neutrophils and microvascular pressure in acute pulmonary edema. *Am Rev Dis* 1989; 140: 1052-1062.
34. Dauber IM, Weil JV. Noninvasive radioisotopic assessment of pulmonary vascular

- protein leak: experimental studies and potential clinical applications. *Clin Chest Med* 1985; 6: 427-437.
35. Graf CJ, Rossi NP. Catecholamine response to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1978; 49: 862-868.
36. Rosner MJ, Newsome HN, Becker DP. Mechanical brain injury: the sympatho-adrenal response. *J Neurosurg* 1984; 61: 76-86.
37. Chen HI, Lin JD, Liao JF. Participation of regional sympathetic outflows in the centrogenic pulmonary pathology. *Am J Physiol* 1981; 240: H109-H115.
38. Nathan MA, Reis DJ. Fulminating arterial hypertension with pulmonary edema from release of adrenomedullary catecholamines after lesions of the anterior hypothalamus of the rat. *Circ Res* 1975; 37: 226-235.
39. Minnear FL, Malik AB. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema. *Ann NY Acad Sci* 1982; 384: 345-366.
40. Moss G, Stein AA. Cerebral etiology of the acute respiratory distress syndrome: diphenylhydantoin prophylaxis. *J Trauma* 1975; 15: 39-41.
41. Webster RO, Flick MR, Garbutt MV. Phenytoin selectively inhibits some chemotactic factor stimulated neutrophil functions. *Fed Proc* 1982; 41: 731.
42. Blessing WW, West MJ, Chalmers J. Hypertension, bradycardia, and pulmonary edema in the conscious rabbit after brainstem lesions coinciding with the A1 group of catecholamine neurons. *Cir Res* 1981; 49: 949-958.
43. Loewy AD, McKellar S. The neuroanatomical basis of central cardiovascular control. *Fed Proc* 1980; 39: 2495-2503.
44. Blessing WW, Sved AF, Reis DJ. Destruction of noradrenergic neurons in rabbit brainstem elevates plasma vasopressin, causing hypertension. *Science* 1982; 217: 661-663.
45. Barnes KL, Ferrario CM, Conomy JP. Comparison of the hemodynamic changes produced by electrical stimulation of the area postrema and nucleus tractus solitarii in the dog. *Circ Res* 1979; 45: 136-145.
46. Talman WT, Perrone MH, Reis DJ. Acute hypertension after the local injection of kainic acid into the nucleus tractus solitarii of rats. *Circ Res* 1981; 48: 292-298.
47. Kowalski ML, Didier A, Kaliner MA. Neurogenic stimulation induces plasma protein extravasation into the rat airway lumen. *Am Rev Res Dis* 1989; 140: 101-109.
48. Knudsen F, Jensen HP, Petersen PL. Neurogenic pulmonary edema: treatment with dobutamine. *Neurosurgery* 1991; 29(2): 269-270.