

# 脑死亡诊断的研究进展

唐冰杉 郭毅

**摘要** 脑死亡的诊断标准包括临床标准和确认标准, 诊断方法包括意识状态检查、脑干反射、呼吸暂停试验、阿托品试验、经颅多普勒超声、脑电图、体感诱发电位、磁共振、血管造影等多种。

**关键词** 脑死亡; 死亡; 诊断方法

## Progress in the Diagnosis of Brain Death

Tang Bingshan, Guo Yi

Department of Neurology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China

**ABSTRACT** Diagnostic criteria for brain death include clinical criteria and confirmation criteria. Its diagnostic methods include the examination of conscious state, brainstem reflect, apnea test, atropine test, transcranial Doppler, electroencephalogram, somatosensory evoked potential, nuclear magnetic resonance, angiography, etc.

**KEY WORDS** brain death ■ diagnostic method

长期以来, 医学界一直用呼吸心跳停止作为临床死亡的判断标准。近年来, 医学和技术的进步不断撞击着传统的死亡观念和判定标准。在西方国家, 脑死亡已成为辅助性死亡判断标准。脑死亡是指包括脑干在内的全脑机能完全且不可逆性丧失。全脑死亡后, 脑复苏已不可能, 机体个体的死亡将不可避免。脑死亡标准的确立不仅可节约卫生资源, 减少医疗纠纷, 而且有利于器官移植的开展。

1968 年美国哈佛大学医学院首次制订了关于脑死亡的 4 条标准, 之后各国陆续制订了多种脑死亡标准。我国也于 1999 年确立了脑死亡标准, 我国的脑死亡标准与世界上其他国家的脑死亡标准均包括临床标准和确认标准。诊断方法包括意识状态检查、脑干反射、呼吸暂停试验、阿托品试验、经颅多普勒超声、脑电图、体感诱发电位、磁共振和血管造影等检查。

脑死亡的临床诊断主要指患者必须是不可逆的深昏迷, 脑干反射和自主呼吸停止, 脑干反射检查包括瞳孔对光反射、角膜反射、垂直性眼球运动、水平性眼头运动、眼心反射、阿托品试验, 深昏迷和 5 个脑干反射标准各国都一致, 在此不再赘述。现仅对几种重要的诊断方法作一综述。

### 1 呼吸暂停试验

自主呼吸停止是脑死亡至关重要的临床特征, 因此呼吸暂停试验是脑死亡临床诊断中最重要的环节<sup>[1]</sup>。关于此项检查, 国际上尚无统一的执行标准。Telleria-Diaz 等<sup>[2]</sup>认为, 呼吸暂停试验要求初始  $PCO_2$  不低于 60 mmHg。在人工呼吸下给患者吸入纯氧 15 min (此时  $PCO_2 > 60$  mmHg), 然后将呼吸机撤离 3 ~ 5 min, 观察有无自主呼吸。

### 2 药物试验

药物试验包括阿托品试验和甘露醇试验。阿托品试验的具体步骤如下: 静脉注射阿托品 1 mg, 连续观察心率变化 30 min, 最快心率与试验前心率之比  $\geq 5$  为阳性,  $< 5$  为阴性。阿托品是一种乙酰胆碱选择性竞争拮抗剂, 吸收迅速、分布全身、可透过血脑屏障, 静注后 2 min 起效, 8 min 达峰值, 较大剂量 (1 ~ 2 mg) 可轻度兴奋延髓和大脑, 解除迷走神经对心脏的抑制作用, 使心率加快。深昏迷时静脉注射阿托品 1 mg 后, 心率迅速增快, 最快心率出现在 5 ~ 10 min, 然后心率逐渐减慢, 至 30 min 时心率相对稳定; 而脑死亡患者静脉注射阿托品 1 mg, 心率无改变。在心跳骤停气管插管复苏中使用阿托品仅可引起轻微扩瞳, 对光反应不消失, 不影响临床神经系统检查。因此, 阿托品试验为一种敏感的脑死亡临床检查方法。亦有文献指出, 试验中阿托品剂量为 3 mg, 最快心率与试验前心率之比  $< 3$  为阴性<sup>[3]</sup>。

泛化<sup>[4]</sup>通过临床观察认为, 甘露醇试验在阳性

伤患者(格拉斯哥昏迷评分 3~5 分,自主呼吸停止者 32 例)进行甘露醇试验,步骤如下:静脉快速滴注甘露醇 250 ml,滴注前和滴注后 30 min 内分别从桡动脉和颈静脉采血样进行血气分析,测定血红蛋白(Hb)、动脉氧分压(PaO<sub>2</sub>)、静脉氧分压(PvO<sub>2</sub>)、动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)和静脉血氧饱和度(SvO<sub>2</sub>)。动静脉氧分压差(AVDO<sub>2</sub>)由下列公式计算:AVDO<sub>2</sub>(mmol/L)=Hb×134(SaO<sub>2</sub>—SvO<sub>2</sub>)+0.003(PaO<sub>2</sub>—PvO<sub>2</sub>)。结果发现,甘露醇试验前 AVDO<sub>2</sub>与预后无关,处理后 AVDO<sub>2</sub>下降与脑死亡关系密切,同一个体连续 2 次甘露醇试验治疗后 AVDO<sub>2</sub>下降大于 100 mmol/L 的患者最终都出现脑死亡,而 2 次试验均不上升的患者仅 1 例存活,说明治疗后 AVDO<sub>2</sub>下降是脑死亡早期较为特征性的表现,能准确反映脑代谢状态。

### 3 经颅多普勒超声(TCD)

临床诊断脑死亡后 6 h 于床边进行 TCD 检查,分别经两侧颞窗,定取样深度为 50~60 mm,测双侧大脑中动脉(MCA)最强的多普勒信号,每次持续 30 min,心跳停止前进行第 2 次检查,平均间隔时间为 8 h。研究发现,脑死亡者 TCD 频谱可表现为以下 3 种形式:(1)同时存在收缩期正向血流和舒张期逆向血流(RDF),即来去血流或交替血流;(2)极小而尖锐的收缩期正向血流信号,即钉状血流(收缩早期单向性顺向血流信号,持续时间短于 200 ms,收缩峰流速低于 50 cm/s,在心动周期的其他时间无血流信号);(3)血流信号完全消失。有作者提出,至少应在 2 支颅内动脉(左右两侧 MCA,或者一侧 MCA 和基底动脉)发现以上改变才能诊断为脑死亡。而且,未检测到颅内血管多普勒信号不能作为脑死亡的诊断依据,因为这可能是受到了技术或方法学上的限制<sup>[3]</sup>。

Feri 等<sup>[6]</sup>研究发现,TCD 对脑死亡的检出特异性为 100%。MCA 血流速度低于 10 cm/s 和血流方向指数(DFI)小于 0.8 可作为脑死亡的诊断指标。DFI=0,提示正反向血流相等;DFI=1,提示只有正向血流;0<DFI<1,提示反向血流面积小于正向血流面积;DFI<0,提示反向血流大于正向血流。净流速值(正相流速—反向流速)是诊断脑死亡极为敏感的指标。如净流速值低于 10 cm/s,且持续一段时间,预示将出现脑死亡。研究还发现 1 例患者尽管出现明显的 RDF 波形,但净流速值>20 cm/s,其神经功能最终得以恢复。

Ducrocq 等<sup>[7]</sup>用脑电图、TCD 和血管造影对 130 例脑死亡病例进行了研究,结果表明,TCD 不会出

尤其适用(而此时脑电图检查可能并不可靠)。TCD 是一种非常敏感而安全的诊断方法。TCD 比脑电图的适用范围更广,比血管造影更安全。

必须注意的是,TCD 只能作为证实条件,TCD 诊断必须建立在临床诊断的基础之上,以免出现假阳性;发现脑死亡特征性 TCD 频谱后,应至少重复进行 TCD 检查 1 次,如频谱未恢复,方可作出诊断;临床或脑电图符合脑死亡,但 TCD 未显示脑循环停止的特征性图形时应考虑到颅骨缺损和脑室引流的影响,以免出现假阴性。颞窗缺如也可造成无 TCD 血流信号,因此,还必须加作眶窗和枕骨大孔窗 TCD 检查。目前,脑死亡诊断标准各国不尽相同,只有德国和美国标准包括多普勒超声,而且美国标准仅涉及 TCD,德国绝大多数神经科采用多普勒超声和脑电图同时配合检查。

### 4 体感诱发电位和脑电图

Wagner<sup>[8]</sup>记录 181 例昏迷和脑死亡患者的正中神经体感诱发电位,记录电极如下:Fz-Pgz(额中部头皮—鼻咽正中部)、Fz-NC(额中部头皮—非头部参考)电极、Fz-A<sub>1/2</sub>(额中部头皮—连接耳垂)电极、PgZ-NC(鼻咽正中部—非头部参考),滤波器 10~1 500 Hz,记录时间 50 ms,观察指标为 P14(P14:在刺激正中神经 14 ms 时所出现的阳性电位)。研究发现,脑死亡患者的 P14 幅度较昏迷患者低。在 Fz-NC、PgZ-NC 电极中有 9.8% P14 波形消失,Fz-A<sub>1/2</sub>电极中 3.2% 的 P14 波形消失,在 Fz-Pgz 电极中 P14 波形 100% 消失。因此,Fz-Pgz 电极改变可作为脑死亡的确认试验。在部分脑死亡患者的多个时间点记录,可观察到 P14 反向波形或者出现三向波形。此外,Fz-NC、Fz-A<sub>1/2</sub>电极记录中除 P14 波形消失外,还可出现 P14 波幅或 P14/P9(P9:在刺激正中神经 9 ms 时所出现的阳性电位),故 Fz-NC、Fz-A<sub>1/2</sub>可作为参考指标。由于内侧丘系局部病变可能会导致 P14 的消失,因此必须除外单纯的脑干死亡或高颈髓横贯性病变,脑干病变亦应为弥散性病变。有作者对 50 例(20 例脑死亡,18 例深昏迷,12 例深昏迷向脑死亡发展)患者正中神经体感诱发电位进行研究后认为,Fz-Pgz(额中部头皮—鼻咽正中部)电极的诱发电位结果是鉴别深昏迷与脑死亡最有价值的指标。

Luccas 等<sup>[9]</sup>按照国际 10/20 系统电极安置法,采用单极导联描记如下:FP1-A1、FP2-A2、F7-A1、F8-A2、T3-A1、T4-A2、T5-A1、T5-A2、C3-A1、C4-A2、P3-A1、P4-A2、O1-A1、O2-A2,时间常数 0.3/s,滤波 15 Hz,增益 10,电压灵敏度 15 μV/cm,时间常数 0.3/s。

给予强烈的皮肤痛刺激), 无脑电反应, 振幅 $<2\mu V$ , 即静息脑电图, 提高增益记录脑电图仍无变化。

## 5 弥散加权磁共振成像(DWI)

DWI 是一项新的检查脑缺血病变的敏感技术, Lovblad 等<sup>[10]</sup> 首次报道应用 DWI 诊断脑死亡病例。其 MRI 显示小脑幕疝和枕大孔疝、颅内血流空缺失, 灰白质差异不明显, 无颅内增强, 颈动脉增强和热鼻征时, DWI 显示两侧半球均有弥漫高信号区(弥漫性脑水肿), 右侧基底节出血明显, 脑室系统轻度右移, 桥脑前方有占位性病变, 冠状位成像显示颞叶内侧疝。DWI 可显示类似于组织中的水分子运动。脑缺血早期, 细胞膜上的  $Na^+-K^+-ATP$  酶泵功能障碍, 导致细胞外水分进入细胞内, 引起细胞水肿, 使表观弥散系数(ADC)降低。DWI 对辨别这种缺血引起的血管源性水肿和细胞毒性水肿敏感而有效。因此, 将 DWI 与常规 T2 加权 MRI、MRA 和 ADC 值结合起来, 不仅能显示严重脑损害的解剖学变化, 还能显示脑死亡的超微结构变化。Kumada 等<sup>[11]</sup> 报道, 2 例脑死亡患者的 DWI 显示大脑皮质、壳核、丘脑、脑干和小脑呈高信号, 而且 ADC 较正常对照低 30%~40%。Dupas 等<sup>[12]</sup> 通过 CT 亦观察到脑死亡患者颅内血流的消失。

## 6 单光子发射计算机断层摄影(SPECT)和正电子发射断层摄影(PET)检查

Wieler 等研究 16 例临床脑电图均无电活动的脑死亡患者, 用<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT 进行检查, 随后进行颈动脉 X 线造影进行比较, 以判断临床结论的准确性。结果发现, 14 例患者幕上和幕下均无血流和摄取, 判断为脑死亡; 1 例核素显像和 X 线造影均见小脑部位有血流灌注; 另 1 例为左侧大脑半球梗死, 其余部位有正常灌注。床边<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT 显像和 X 射线造影结果完全符合。Bonetti 等亦用<sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT 扫描在 7 例脑死亡患者颅内, 结果未发现血流灌注。因此, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT 显像是可靠的<sup>[13 14]</sup>。

为了评估脑死亡的葡萄糖代谢, Momose 等<sup>[15]</sup> 对 3 例高度怀疑为脑死亡的患者进行了<sup>18</sup>F-FDG-PET 扫描。其中, 1 例为头部外伤, 另 2 例为蛛网膜下腔

出血。3 例均为深昏迷, 无自主呼吸, 颅内压显著高于平均动脉压。在静脉注入<sup>18</sup>F-FDG 后立即扫描 19 张动态图像, 每个图像 1 min, 且在注入<sup>18</sup>F-FDG 40 min 后静态扫描 10 min。在动态和静态扫描中, 3 例患者颅内均未见<sup>18</sup>F-FDG 聚积, 表明脑死亡患者颅内没有葡萄糖的利用。因此, <sup>18</sup>F-FDG-PET 能够用于疑诊脑死亡患者的葡萄糖代谢评估。

必须强调的是, 上述脑死亡诊断方法虽准确性较高, 但也有可能出现假阳性和假阴性。因此, 脑死亡诊断要求必须在 12 h 内重复检查 2 次(每次检查间隔 6 h 以上), 而且应尽可能联合采用多种诊断方法。

## 参考文献

- 1 Lang CJ, Heckmann JG. How should testing for apnea be performed in diagnosing brain death? *Adv Exp Med Biol*. 2004; 550: 169-174.
- 2 Telleria-Diaz A. Apnea testing to establish death based on brain criteria. *Rev Neurol*. 1998; 27: 108-110.
- 3 Huttemann E, Schelerz C, Sakka SG, et al. Atropine test and circulatory arrest in the fossa posterior assessed by transcranial Doppler. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 422-425.
- 4 汤华. 甘露醇试验在早期脑死亡诊断中的应用. *中国实用内科杂志*. 2000; 20: 174.
- 5 Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, et al. Utility of transcranial Doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation*. 2004; 77: 71-75.
- 6 Feri M, Ralli L, Felici M, et al. Transcranial Doppler and brain death diagnosis. *Crit Care Med*. 1994; 22: 1120-1126.
- 7 Ducrocq X, Braun M, Debouverie M, et al. Brain death and transcranial Doppler: experience in 130 cases of brain dead patients. *J Neurol Sci*. 1998; 160: 41-46.
- 8 Wagner W. Scalp, earlobe and nasopharyngeal recordings of the median nerve somatosensory evoked P14 potential in coma and brain death. Detailed latency and amplitude analysis in 181 patients. *Brain*. 1996; 119: 1507-1521.
- 9 Lucass FJ, Braga NL, Silvado CE. Technical recommendations for the electroencephalogram (EEG) recording in suspected brain death. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56: 697-702.
- 10 Lovblad KO, Bassetti G, Bassetti C. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in brain death. *Stroke*. 2000; 31: 539-542.
- 11 Kumada K, Fukuda A, Yamane K, et al. Diffusion-weighted imaging of brain death: study of apparent diffusion coefficient. *No To Shinkei*. 2001; 53: 1027-1031.
- 12 Dupas B, Gayet-Delacroix M, Villers D, et al. Diagnosis of brain death using two-phase spiral CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998; 19: 641-647.
- 13 Bonetti MG, Gritella P, Valle G, et al. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO brain perfusion SPECT in brain death. *Neuroradiology*. 1995; 37: 365-369.
- 14 Kurtek RW, Lai KK, Tauxe WN, et al. Tc-99m hexamethylpropylene amine oxime scintigraphy in the diagnosis of brain death and its implications for the harvesting of organs used for transplantation. *Clin Nucl Med*. 2000; 25: 7-10.
- 15 Momose T, Nishikawa J, Watanabe T, et al. Clinical application of <sup>18</sup>F-FDG-PET in patients with brain death. *Kaku Igaku*. 1992; 29: 1139-1142.

(收稿日期: 2004-06-04 修回日期: 2004-07-29)