

脑死亡孕妇的支持治疗

朱科明, 马 宇(综述), 邓小明(审校)

[中图分类号] R 743.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1002-1949(2003)12-0888-03

孕期脑死亡极其罕见。国外一机构根据 6 a 的供体资料统计, 252 名遗体捐献妇女中有 7 名年龄 15~45 岁的脑死亡孕妇^[1]。在进行性脑死亡孕妇早期, 需要决定三件事: ①立即娩出胎儿? ②支持治疗以便胎儿进一步成熟? ③母体撤除呼吸机、放弃胎儿? 胎儿一旦达到能成活的孕龄, 可立即终止妊娠、娩出胎儿。但如果母体病情条件允许, 支持母体与胎儿直到胎儿成熟顺利分娩也是可能的。目前国内尚缺乏此方面资料, 本文根据近 22 a 来国外文献报道的 10 例脑死亡孕妇病例, 对脑死亡孕妇的支持治疗及其相关问题做一综述。

1 病例复习

1980~2002 年, 国外共报道 10 例孕期脑死亡较详细病例^[2~12], 死亡的主要原因是颅内出血, 年龄 20~36 岁, 脑死亡时孕龄为 15~30 周, 分娩时孕龄为 26~33 周, 支持治疗时间为 36 h~107 d。其中 6 例由于低血压紧急分娩, 2 例胎儿娩出后母体捐献出器官, 支持治疗开始时最早的孕龄为 15 周, 支持时间最长为 107 d。胎儿均成功娩出、存活。在这 10 例支持治疗期间, 出现较多并发症如尿崩症、体温不稳定、肺炎、ARDS 等。

2 脑死亡孕妇的支持治疗

2.1 药物应用 对于脑死亡孕妇, 不可避免地需用各种药物支持, 如肌松药、抗心律失常药、支气管扩张药和血管加压药等。关于这些药物对胎儿致畸性或危害性的研究, 目前尚缺乏资料, 并不明确。尽管如此, 选择药物时仍要考虑避免对胎儿的不利影响^[12]。预防应激性溃疡发生可选用雷尼替丁; 治疗高热选用乙酰氨基酚, 避免应用非甾体类药物, 防止对胎儿的肾脏和动脉导管的不利影响; 治疗高血压可选用拉贝洛尔和甲基多巴, 避免应用血管紧张素转换酶抑制剂损害胎儿肾小管导致肾衰; 为防止母体深静脉血栓, 可选用低分子肝素, 避免应用华法林可能引起的胎儿华法林综合征和胎儿广泛出血。其他药物选择包括应用人工胰岛素控制血糖、乳果糖、硫酸镁或矿物油治疗便秘。

2.2 心血管系统支持 50% 的脑死亡患者表现出血流动力学极其不稳定^[13]。首先为严重高血压, 继之为难以纠正的低血压。这是由于脑死亡后交感神经过度兴奋和脑内儿茶酚胺释放, 引起冠状动脉痉挛, 导致心肌收缩力下降的结果^[14]。另一个原因, 可能与炎症介质作用有关, 肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 和 C-反应蛋白, 启动了致炎介质引起酶的级联反应, 导致心肌细胞或其他组织细胞的损害和凋亡^[15]。

动物实验表明, 脑死亡后交感神经活性增强, 子宫血流灌注下降比其他器官更为明显^[16], 加之子宫血管自动调节能力差, 胎儿在此期间极其危险。保持母体与胎儿的血流动力学稳定, 子宫胎盘得到有效循环灌注, 是决定胎儿成活和成熟的重要因素。因此, 尽早纠正低血压对胎儿的存活至关

重要。由于病例 5 脑死亡病情发展快, 进行性低血压难以纠正, 支持治疗仅维持 36 h 就紧急娩出胎儿。

为支持心血管系统, 所有脑死亡孕妇除补液外, 需持续或反复地应用血管活性药物; 为维持灌注压, 甚至应用较强的血管加压药如去甲肾上腺素。非妊娠脑死亡患者临床资料表明^[17], 垂体后叶加压素 ($1\sim2\text{ U/h}$ 或 $285\pm45\text{ }^{\circ}\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) 联合肾上腺素 (0.5 mg/h) 静脉应用, 或静滴 $300\text{ }^{\circ}\text{U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 垂体后叶加压素结合不同剂量多巴胺, 或静滴小剂量垂体后叶加压素 $0.04\sim0.1\text{ U/min}$, 均能较好地维持心血管系统稳定。虽然垂体后叶加压素对非妊娠脑死亡患者的心血管系统支持作用良好, 但是可引起子宫的大、小血管收缩, 常用于分娩后子宫止血。应用心血管收缩药物无疑会减少子宫到胎儿的营养血供, 但是维持脑死亡孕妇正常血压对胎儿更为重要。此外, 脑死亡后常被怀疑甲状腺功能低下, 推荐静脉应用甲状腺素或 T_3 治疗低血压。

由于孕期血容量大约增加 50%, 心率轻度增加有利于孕期心输出量的增加。选择扩容液体时, 要考虑到孕期的低蛋白血症和低血浆胶体渗透压。为了减轻妊娠子宫对腔静脉的压迫, 保持母体左侧卧位, 以维持回心血量, 但要防止脑死亡孕妇长期这种体位引起的褥疮(如病例 8)。

2.3 呼吸系统支持 正常妊娠时, 母体每分钟通气量增加, 产生轻度呼吸性碱中毒, 此时 PaCO_2 平均 $28\sim32\text{ mmHg}$ 。为确保胎儿正常碳酸水平及清除挥发性酸, 母体的低碳酸血症和正常的子宫灌注是重要的。脑死亡后自主呼吸功能丧失, 必须使用机械通气供氧, 以保证母体正常的动脉血氧分压。毛细血管从子宫静脉血扩散到脐带静脉血进入胎儿循环大约 10 mmHg 氧分压梯度, 在孕 35 周胎儿的氧分压大约是 30 mmHg ^[18]。胎儿充足的氧供取决于子宫的血流量(母体的心输出量及血流动力学变化)、母体血氧含量和妊娠子宫的氧消耗量。因此, 一旦氧输送阻碍, 胎儿贫血或体内血流受阻, 胎儿都将处于一种缺氧的危险境地。

胎儿发生低氧血症的表现包括胎动减少、心动过缓和心率变异性, 可通过脐带穿刺术采取血标本直接测量胎儿血氧含量及局部氧分压来确诊。在产前孕 24~34 周应用皮质激素可促使胎儿肺成熟, 降低胎儿的患病率与致死率^[19], 10 例中 5 例在 26 周后应用倍他米松与地塞米松, 2 例应用羊膜腔穿刺术证实胎儿肺成熟度提高。

2.4 水、电解质和酸碱平衡的维持 10 例脑死亡孕妇中有 7 例发生尿崩症(占 70%), 表现为多尿。多尿的潜在危害在于引起高血浆渗透压、高钠血症、母体脱水或低血容量, 使母体中的胎儿处于同样危险状态。所有发生尿崩症的脑死亡孕妇, 均需水化和抗利尿激素替代物治疗。病例 3 肌肉注射垂体后叶加压素治疗尿崩症时, 启动了子宫收缩, 对胎儿不利。但是其他发生尿崩症的病例, 改用静脉应用精氨酸加压素和鼻内或静脉应用垂体后叶加压素治疗, 均获成功。

脑死亡后电解质紊乱及其发生率如下^[20]: 高钠 59%, 低钠 38%, 高钾 39%, 低钾 91%, 低磷 66%, 总钙下降 91%, 低离子钙 35%, 低锌 89%, 低蛋白血症 80%。正常妊娠时, 血钠轻度降低(约 136 mEq/L), 尿素氮降低, 常伴有低蛋白血

症。中晚孕期常伴有低离子钙和低镁血症。由于孕期及脑死亡后常出现水、电解质改变,反复检查并及时补充水、电解质显得尤为重要。孕龄 >26 周胎儿电解质和白蛋白的正常值: Na^+ 135~136 mmol/L, K^+ 3.5~3.6 mmol/L, 白蛋白为 29~32 g/L。保持子宫血流量和母体血浆正常电解质浓度对维持胎儿电解质正常相当重要。

脑死亡早期,通常采取过度通气防止颅内压增高,但导致呼吸性碱中毒;随着脑死亡的进展,常出现低血压与低灌注后的代谢性酸中毒。由于以上原因,脑死亡孕妇常发生酸碱失衡。正常的胎儿血 pH 为 7.28,若胎儿动脉血 pH <7.0 ,则表明存在酸血症。由于胎儿肾脏不成熟,限制了对碳酸氢盐、血红蛋白的缓冲作用,胎儿代谢产生的酸性物质(如尿酸、乳酸盐和酮体)通过胎盘缓慢弥散,进入母体的血循环后通过肾小球滤过率增加排泄。虽然胎盘对碳酸氢盐的储备作用在某种程度上保护胎儿免受母体代谢性酸中毒的影响,但维持胎儿酸碱平衡最主要因素是子宫胎盘的血流。

2.5 体温调节 脑死亡后下丘脑体温调节中枢功能的丧失导致变温性。随着周围环境温度的下降以及液体、血制品的输入,脑死亡患者常出现低温^[13]。但是 10 例中有 3 例体温忽高忽低,呈波动性,表明脑干可能保存一定体温调节功能或者可能是循环中的致热原作用。低温可用被子覆盖防止热量散失或者使用电热毯;无论低温或高温,均可使用变温毯调控体温。妊娠通常不引起体温的变化,母体低温可导致胎儿心动缓慢^[21]。通过外周保暖纠正母体低温后,胎儿心率随之平稳。

2.6 内分泌系统支持 脑死亡后下丘脑—垂体轴被打断,导致全垂体功能减退。垂体后叶功能衰竭 70% 会发生尿崩症,垂体前叶功能丧失将会出现甲状腺功能低下或肾上腺功能减退。血清 T_3 在 81%~90% 的非孕脑死亡患者中是降低的, T_4 低下的比例为 29%,但促甲状腺素正常^[22]。Keogh 等^[23]监测了脑死亡后 70 h 的甲状腺素与肾上腺素变化。发现 75% 患者的可的松水平下降,但促甲状腺素持续存在并有所增加,绒毛膜促性腺激素、生长激素和催乳素在此期间也持续存在。妊娠后,与甲状腺素结合的球蛋白增加,降低了循环中 T_3 与 T_4 的游离浓度。脑死亡患者静滴多巴胺可降低促甲状腺素浓度,因此,脑死亡患者外源性甲状腺素的补充是可以理解的。

母体长时间应用甾体类激素,会导致胎儿体重下降和发育异常。由于强的松与甲基强的松龙都不能通过胎盘,对胎儿影响小,可用于母体的支持治疗^[19]。10 例中有 7 例应用甲状腺素与可的松替代治疗。脑死亡不改变胰岛素的分泌,10 例患者的糖耐量均正常,但由于应激因素,可出现胰岛素的分泌增加和胰岛素抵抗,导致高血糖。

2.7 营养支持 母体长期营养不良,可能动员脂肪产生酮体,对胎儿危害极大。营养支持的方法有:10 例中 1 例应用完全肠内营养,4 例肠内外联合营养,2 例完全静脉营养。在营养支持治疗中,有 7 例(70%)出现高糖血症,应用胰岛素治疗。母体持续高血糖引起胎儿胰岛素分泌增加,导致胎儿脂肪储备增加,无疑会增加胎儿的患病率与病死率。

对于妊娠期剧吐的孕妇,采用完全胃肠外营养效果良好^[24]。孕期基本能量消耗 = $\text{BEE} \times 1.25$ (1.25 是妊娠的应激系数) + 1 255 kJ (单胎) 或 + 2 092 kJ (双胎); $\text{BEE} = 655 + 9.6 \times \text{体重}(\text{kg}) + 1.8 \times \text{身高}(\text{cm}) - 4.7 \times \text{年龄}(\text{y})$ 。但是脑死亡

有 5951.3 kJ/d 低于一般妇女的正常值。

对胎儿而言,需要持续补充维生素、叶酸和微量元素。孕 30 周后为胎儿铁的运转高峰,此时铁的补充非常重要。孕晚期,要加强镁与钙的合理补充。目前胃肠外营养通常不含碘,由于孕期碘随尿丢失增加,胎儿碘的来源依靠母体,每天需确保补充碘 200 μg ^[24]。

2.8 控制感染 10 例中几乎都发生感染甚至菌血症。检测出的大部分病原体是典型的院内 ICU 感染,如绿脓杆菌、不动杆菌和金黄色葡萄球菌等;病例 6 发生少见的球拟酵母菌血症。抗生素除四环素外,权衡利弊后均可使用^[12]。

3 产科处理

病例 6 和病例 10 分别应用了静脉保胎药。由于脑死亡孕妇的血流动力学不稳定,应用 β -受体阻滞剂或钙通道阻滞剂来阻止宫缩比较困难,10 例均未应用这两类药物。2 例应用硫酸镁轻度扩张动脉血管,效果良好。

胎儿监护十分必要。超声波常用于评估胎儿呼吸、心率、胎动、肌张力和羊水量,以判断胎儿慢性窒息的风险。4 例至少应用羊膜腔穿刺术 1 次以上。NST 用于持续监测胎儿静息或胎动后的胎心率、胎动频率和宫缩的发生。频率正常(大约 20 min 发生 2 次)的胎动或刺激后胎儿心率反应性增加,表明胎儿生长发育良好。

10 例均以剖宫产结束。6 例由于母体血流动力学进行性恶化、2 例出现自发性宫缩、1 例胎儿生长迟缓而行急诊剖宫产术。所有婴儿均成活,其中 4 个由于肺炎和新生儿呼吸窘迫综合征需用机械通气治疗。

4 结语

保证子宫胎盘血供,促进胎儿成熟和分娩成活,是脑死亡孕妇支持治疗的最终目标。为此,对脑死亡孕妇的全面支持,尤其是维持母体稳定的血流动力学和充足的动脉血氧分压,显得至关重要。

[参考文献]

- [1] Suddaby ED, Schaeffer MJ, Brigham LE, *et al.* Analysis of organ donors in the peripartum period[J]. J Transpl Coord, 1998, 8: 35—39.
- [2] Bernstein IM, Watson M, Simmons GM, *et al.* Maternal brain death and prolonged fetal survival[J]. Obstet Gynecol, 1989, 74: 434—437.
- [3] Field DR, Gates EA, Creasy RK, *et al.* Maternal brain death during pregnancy[J]. JAMA, 1988, 260: 816—822.
- [4] Dillon WP, Lee RV, Trombino MJ, *et al.* Life support and maternal brain death during pregnancy[J]. JAMA, 1982, 248: 1089—1091.
- [5] Heikkinen JE, Rinne RI, Alahuhta SM, *et al.* Life support for 10 weeks with successful fetal outcome after fatal maternal brain damage[J]. BMJ, 1985, 290: 1237—1238.
- [6] Vives A, Camona F, Zabala E, *et al.* Maternal brain death during pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1996, 52: 67—69.
- [7] Catanzarite VA, Willms DC, Holby KE, *et al.* Brain death during pregnancy: tocolytic therapy and aggressive maternal support on behalf of the fetus[J]. Am J Perinatol, 1997, 14: 431—434.
- [8] Lewis DD, Vidovich RR. Organ recovery following childbirth by a brain-dead mother: a case report[J]. J Transpl Coord, 1997, 7: 103—105.
- [9] Nettina M, Santos E, Ascoti KJ, *et al.* Sheila's death created many rings of life[J]. Nursing, 1993, 23: 44—48.
- [10] Iriye BK, Asrat T, Adashek JA, *et al.* Intraventricular haemorrhage and maternal brain death associated with antepartum cocaine abuse[J]. Br J Obstet Gynaecol, 1995, 102: 68—69.

硫酸镁在静脉溶栓治疗急性心肌梗死中的临床意义

吴什燕, 甄新焕

[摘要] 目的 探讨硫酸镁(MS)在尿激酶(UK)静脉溶栓治疗急性心肌梗死(AMI)中的临床意义。方法 96 例 AMI 住院患者随机分为 MS+UK 组(MU 组, 50 例)和 UK 组(46 例)。MU 组在静滴 UK 前后加用 MS。结果 2 组的再灌注率无显著性差异($P>0.05$), 但 MU 组的再灌注心律失常(RA)发生率、4 周病死率显著低于 UK 组($P<0.01$, $P<0.05$); 开始治疗后并发的严重心律失常(SA)、心力衰竭(HF)及梗死后心绞痛(PIA)的发生率显著低于 UK 组(P 均 <0.05)。结论 硫酸镁对缺血/再灌注心肌损伤有明显保护作用, 可提高 UK 溶栓疗效, 减少并发症, 明显降低再灌注心律失常的发生率。

[关键词] 急性心肌梗死; 溶栓治疗; 尿激酶; 硫酸镁

[中图分类号] R 542.2⁺2 [文献标识码] B [文章编号] 1002-1949(2003)12-0890-02

急性心肌梗死(AMI)的治疗在国内主要使用尿激酶(UK)静脉溶栓, 但溶栓治疗在使闭塞血管再通的同时, 能引起以再灌注心律失常(RA)为代表的缺血/再灌注损伤(IRI)。静脉给予硫酸镁(MS)可降低 AMI 的病死率和心律失常发生率^[1]。本研究旨在探讨 MS 对 UK 静脉溶栓治疗 AMI 的影响及临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 1994-12~2002-12 按 WHO 标准确诊为 AMI 的住院患者 96 例, 随机分为 MS+UK 组(MU 组, 50 例)和 UK 组(46 例)。全部患者均符合下述条件: ①持续胸痛>

30 min, 含服硝酸甘油症状不缓解; ②发病时间不超过 6 h, 若发病 6~12 h 内入院, 患者仍有严重胸痛, 并且心电图(ECG) ST 段抬高明显者, 仍可溶栓治疗; ③心电图相邻 2 个或多个导联 ST 段抬高>0.1 mV 或胸导联抬高>0.2 mV; ④年龄≤70 岁。有脑出血史或 1 a 内其他脑卒中事件, 活动性内脏出血或已知的出血倾向, 已知的颅内肿瘤, 严重且不能控制的高血压(BP>180/110 mmHg), 有创性心肺复苏, 不能实施血管穿刺部位的压迫止血及外伤史者, 严重肝肾功能障碍等禁忌症者均不列入研究对象。2 组患者一般临床资料无显著性差异(见表 1), 具有可比性。

表 1 2 组患者一般临床资料比较

组别	性别(n)		年龄 (岁)	发病时间 (h)	心肌梗死部位(n)				陈旧心 梗(n)	治疗前主要并发症(n)	
	男	女			前(间)壁	广泛前壁	下(后)壁	其他		心力衰竭	心律失常
UK 组	34	12	34~69	2.0~8.9	22	17	4	3	3	10	20
MU 组	36	14	35~70	2.2~9.0	24	19	5	2	4	12	24

1.2 MU 组 先予负荷量 25%MS 8 mL+5%葡萄糖(GS)40 mL 于 10 min 内静注完毕, 继用 UK 100~150 万 U 溶于 5%GS 50~100 mL 中稀释后于 30 min 内均匀滴完, 再用 10%GS 500 mL+25%MS 20 mL+10%氯化钾 15 mL+普通胰岛素 12 U 静

滴, Qd 连用 7~10 d。静滴 UK 前口服阿司匹林 300 mg, 以后 300 mg/d 3 d 后改为 50~150 mg/d 长期服用; UK 静滴 8~12 h 后测凝血时间(CT)或活化部分凝血活酶时间(APTT), 当其恢复至正常参考值的 1.5~2.0 倍时, 静滴肝素 500~1 000 U/h,

[作者单位] 广东省开平市第一人民医院急诊科, 广东 开平 529300

[作者简介] 吴什燕(1969-), 男, 内科主治医师。

[12] Koren G, Pstuszek A, Ito S. Drugs in pregnancy[J]. N Engl J Med, 1998; 338: 1128-1137.

[13] Jastremski M, Powner D, Snyder J, et al. Problems in brain death determination[J]. Forensic Sci, 1978, 11: 201-212.

[14] Powner DJ, Darby JM. Management of variations in blood pressure during care of organ donors[J]. Prog Transplant, 2000, 10: 25-30.

[15] Birks EJ, Owen VJ, Burton PBJ, et al. Tumor necrosis factor is expressed in donor heart and predicts right ventricular failure after human heart transplantation[J]. Circulation, 2000, 102: 326-331.

[16] D' Angelo G, Osol G. Regional variation in resistance artery diameter responses to alpha-adrenergic stimulation during pregnancy[J]. Am J Physiol, 1993, 264: H78-H85.

[17] Chen JM, Cullinane S, Spanier TB, et al. Vasopressin deficiency and pressor hypersensitivity in hemodynamically unstable organ donors[J]. Circulation, 1999, 100(Suppl 19): II 244-II 246.

[19] Lawson EE. Antenatal corticosteroids; too much of a good thing[J]? JAMA, 2001, 286: 1628-1630.

[20] Bitzani M, Matamis D, Nalhandi V, et al. Resting energy expenditure in brain death[J]. Intensive Care Med, 1999, 25: 970-976.

[21] Aboud E, Neales K. The effect of maternal hypothermia on the fetal heart rate[J]. Int J Gynecol Obstet, 1999, 66: 163-164.

[22] Powner DJ, Henrich A, Lagler RG, et al. Hormonal changes in brain dead patients[J]. Crit Care Med, 1990, 18: 702-708.

[23] Keogh AM, Howlett TA, Perry L, et al. Pituitary function in brain-stem dead organ donors; a prospective survey[J]. Transplant Proc, 1988, 20: 729-730.

[24] Badgett T, Feingold M. Total parenteral nutrition in pregnancy: case review and guidelines for calculating requirements[J]. J Matern Fetal Med, 1997, 6: 215-217.

[25] Allen LH. Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome[J].