

脑死亡评估的研究

宿英英 赵红 张艳 王晓梅 华扬

【摘要】 目的 探讨准确、客观评估脑死亡的方法。方法 2002 年 4 月至 2003 年 4 月神经重症监护治疗病房采用临床指标及脑电图、脑干诱发电位(BAEP)、短潜伏期体感诱发电位(SLSEP)和经颅多普勒超声(TCD)等实验室指标对 11 例脑死亡进行动态评估研究。结果 全部病例深昏迷,格拉斯哥昏迷评分 3 分,脑干反射和脑神经支配的活动消失。全部病例脑电波静息,其中 3 例存在静息过程。全部病例 BAEP 主波消失,1 例存在主波消失过程。全部病例 SLSEP 的 N13 以后波形消失。TCD 检测除 1 例为极重度颅内压增高血流改变外,其他全部为脑死亡血流特征。自主呼吸诱发试验和阿托品试验为脑死亡提供了最后的证据。脑死亡的主要原因是呼吸心跳骤停、急性低氧血症和(或)低血压。结论 实验室多项评估指标结合,尤其是临床指标与实验室指标的结合,以及动态观察可提高判断的准确性。

【关键词】 脑死亡; 脑电描记术; 诱发电位

Studies on evaluation of brain death SU Ying-ying*, ZHAO Hong, ZHANG Yan, WANG Xiaomei, HUA Yang. *Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China
Corresponding author: SU Ying-ying, Email: tangsuyinyin@yahoo.com.cn

【Abstract】 **Objective** To investigate the methods of evaluating brain death accurately and objectively. **Methods** Various kinds of clinical examination [including conscious state, Glasgow coma score (GCS), brain stem reflexion, cranial nerve dominated actions, spinal reflexion, spinal nerve dominated automatic action, respiratory and apnea testing] and laboratory methods [such as electroencephalography (EEG), brainstem auditory evoked potential (BAEP), brainstem auditory sensory evoked potential (SLSEP) and transcranial Doppler (TCD)] were used to evaluate 11 cases with brain death. **Results** Eleven cases presenting with deep coma were considered to have brain death. All of them had GCS score of 3 and disappearance of brain stem reflexion and cranial nerve dominated automatic action. Six of them patients showed anisocoria. Nine of them pharyngeal reflex could not be detected because of tracheal cannulization, but this did not influence the evaluation of brain death. None of them showed "flat" EEG and disappearance of BAEP dominant wave. None of the SLSEP show any wave behind N13. TCD showed blood stream characteristic of brain death except in one case blood stream characteristic of increased intracranial pressure. Apnea test and atropine test provided the final proof brain death. The former had more influence on heart rate, blood pressure and oxygen saturation while the latter were more safe and reliable. **Conclusion** Combined and continuous observation of clinical and laboratory indices can enhance the accuracy of the evaluation of brain death.

【Key words】 Brain death; Electroencephalography; Evoked potentials

如何对脑死亡进行正确、准确、客观的评估,是半个世纪来神经科学工作的重要方向之一。愈来愈多的研究证明,加强判定指标的动态监测和综合分析使评估的准确性提高^[1]。2002 年我们神经科重症监护治疗病房(N-ICU)在建立床旁动态脑功能评

估系统的基础上^[2-4],对脑死亡评估进行了前瞻性研究,并将此项研究工作扩展到各个专科重症监护治疗病房(ICU)和急诊 ICU,旨在寻找正确的评估标准和方法。

对象与方法

一、研究对象

2002 年 4 月至 2003 年 4 月对 11 例由于呼吸心跳骤停、窒息、严重低氧血症或(和)低血压引起的

基金项目:北京市科委资助项目(953304003)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科(宿英英、赵红、张艳、王晓梅);医学影像科(华扬)

脑死亡病例进行动态评估。11 例研究病例中,男 7 例,女 4 例,年龄 18~76 岁,其他一般观察项目见表 1。评估时排除了可能影响脑死亡判断的疾病和因素,如代谢性疾病、内分泌疾病、急性中毒、低温、休克、药物(镇静安眠药、麻醉药、神经-肌肉接头阻断剂和抗精神病药)应用等。对评估近期曾经应用的可能影响脑死亡判断的药物进行记录。

二、研究方法

1. 一般项目:年龄,性别,原发疾病,脑死亡原因和脑死亡评定时间。

2. 评估指标:(1)临床指标:意识状态和格拉斯哥昏迷评分(GCS)。7 项脑干反射(瞳孔对光反射、角膜反射、头眼反射、眼前庭反射、颈睫反射、咽反射、咳嗽反射)和 4 项脑神经支配的活动(瞬目、磨牙、哈欠、吞咽)。脊髓反射(深反射、浅反射、病理反射),脊髓自动反射(颈以下疼痛反射)和脊神经支配的活动(自主运动、去脑强直或去皮层强直)。(2)实验室指标^[1,5,6]:包括脑电图(EEG),脑干诱发电位(BAEP),短潜伏期体感诱发电位(SLSEP)和经颅多普勒超声(TCD)4 项评估。(3)延髓功能指标:包括呼吸状态,呼吸机使用情况,以及自主呼吸诱发试验^[5,7];清理呼吸道,呼吸机给予 100% 氧 10 min,停止呼吸机使用 3~5 min,监测自主呼吸(监护仪和患者)。阿托品试验^[5]:静注阿托品 2 mg,监测用药前和用药后 10 min 内心率/min 增加次数。

3. 评估方法:分 3 个步骤进行,第一步骤为简便易行的临床指标评估,当患者深昏迷,GCS 评分为 3 分,脑干反射和脑神经支配的活动消失时,临床判定为脑死亡。第二步骤,即脑电生理和脑血流评估;这些评估指标需要一定的技术支持和一定的时间花费,但具有相当重要的评估价值,当 EEG 波幅 $<2\mu V$,BAEP 显示 I 波以后波形消失,SLSEP 显

示 N13 以后波形消失,TCD 显示脑死亡血流改变时,实验室评估判定为脑死亡。第三步骤,即自主呼吸诱发试验和阿托品试验;当未出现自主呼吸,每分钟心率次数增加不到 5 次或增加不到 $<20\%$ 时,提示延髓中枢功能衰竭,脑死亡确定无疑。试验时密切监测生命体征变化,当心率、血压和血氧饱和度明显下降时,终止试验。

4. 预后:记录脑死亡时间和传统的死亡时间。第一次评估为脑死亡后 6~24 h 重复评估 1 次。

结 果

一、临床评估

全部病例进行临床指标的动态评估,最后 2 次评估结果:深昏迷(压眶疼痛反射消失)和 GCS 评分为 3 分的 11 例;角膜反射、头眼反射、咳嗽反射、颈睫反射消失的 11 例;双侧瞳孔等同散大(4~6 mm)、固定,对光反射消失的 5 例,双侧瞳孔不等同散大(3~8 mm)、固定,对光反射消失的 6 例;眼前庭反射第一次评估存在,第二次评估消失的 1 例;因气管插管不能进行咽反射检测的 9 例,另外 2 例咽反射消失;脑神经支配运动消失的 11 例。脊髓活动评估,2 例 2 次评估肌腱反射部分存在;1 例第 1 次评估肌腱反射存在,病理征阳性,第 2 次评估肌腱反射和病理征均消失的,但颈以下痛觉反应始终存在;其他 8 例脊髓活动全部消失。

二、实验室评估

全部病例进行了脑电生理功能评估,其中 3 例评估了 1 次。11 例 EEG 脑电波静息,其中 3 例第一次评估波幅 $<10\mu V$,第二次 $<2\mu V$ 。11 例 BAEP 的 I 波以后波形消失,其中仅 1 例第一次部分主波存在,第二次全部波形消失。11 例 SLSEP 的 2 次评估 N13 以后波形消失,其中 3 例 N13 波形

表 1 脑死亡一般观察项目

病例	性别	年龄(岁)	原发疾病	结构性脑实质损伤	继发性脑损伤原因	心肺复苏持续时间
1	女	76	慢性喘息性支气管炎	无	呼吸心跳骤停	3 min
2	男	48	隐球菌性脑膜炎	无	呼吸心跳骤停	11 min
3	男	72	甲状腺癌	无	呼吸心跳骤停	30 min
4	女	27	病毒性心肌炎	无	呼吸骤停	5 min
5	女	18	病毒性脑炎	无	呼吸心跳骤停	8 min
6	男	45	脑梗死	左延髓背外侧及小脑	呼吸心跳骤停	30 min
7	男	23	颅脑外伤	脑挫伤	急性低氧血症,低血压休克 3 h	10 h
8	男	69	脑梗死	右颞叶(陈旧性)	窒息	30 min
9	女	64	脑梗死	左颞叶	呼吸心跳骤停	15 min
10	男	41	下呼吸道感染	无	呼吸心跳骤停	15 min

消失。10 例 TCD 评估, 9 例 MCA 显示为“震荡”血流(4 例)或“钉子”血流(5 例), 其中 2 例进行了 2 次评估, 但变化不大; 1 例仅颈内动脉虹吸段显示频峰尖锐的脑血流波形。

三、呼吸与心跳功能评估

全部病例自主呼吸消失, 完全依赖人工呼吸机维持呼吸, 其中 7 例自主呼吸诱发试验, 5 例评估 2 次(共 12 例次), 结果除 1 例(第 1 次试验)可见微弱的自主呼吸外, 其他试验均无自主呼吸出现。6 例阿托品试验, 2 例评估 2 次(共 8 例次), 结果 7 例次心率每分增加 0~2 次, 1 例次增加 6 次; 但 8 例次均增加不到 20%。

四、预后

全部病例在脑功能损伤后 72 h 内开始评估, 其中 8 例评估 2 次, 间隔 6~24 h, 评估后 1~18 d 心跳停止; 另外 3 例第一次评估后 4~11 h 心跳停止, 评估仅进行了 1 次。

讨 论

一、脑死亡评估标准

本研究临床评估指标应用国际上最为公认的 GCS 评分, 脑干反射和脑神经支配活动指标是对 GCS 的补充, 因为 GCS 仅包括睁眼反应、言语反应和运动反应 3 项内容, 对脑干的评估不够。评估结果提示: (1)瞳孔对光反射消失时, 6 例的患者瞳孔散大不等同, 作者认为对脑死亡判定影响不大; 但当瞳孔不散大(< 4 mm)而对光反射消失时应特别注意药物或毒素的干扰; (2)多数患者(9 例)咽反射检查因气管插管而受到限制, 当其他脑干反射均消失时, 该指标可忽略不计; (3)前庭反射的消失可能相对较晚(1 例), 在所有临床评估指标中操作技术要求也最高, 结论须特别慎重; (4)其他符合脑死亡评定标准的 4 项脑干反射指标和 4 项脑神经支配活动指标临床操作简便易行, 重复性好, 结果恒定。临床指标的评估是脑死亡判定首要和重要的一步, 在排除主观和客观因素影响的情况下基本可靠。

实验室评估是对临床评估的确认, 是极其重要而又不可缺少的脑死亡判定标准。本研究提示: (1)部分病例达到实验室脑死亡判定标准滞后于临床脑死亡判定标准, 如全部 EEG 脑电波静息中, 3 例表现为逐渐趋于平直; BAEP 的 I 波以后各主波消失中, 1 例存在主波消失过程; 只有 SLSEP 的 N13 以

波消失(高于国外 77% 的报告), 但不能排除听觉感受器或周围听神经病变, 使 BAEP 结果受到质疑; 3 例的 SLSEP 双侧 N13 波幅消失(低于国外 31% 的报告), 亦不能排除颈髓-延髓交界部病变, 使 SLSEP 结果受到质疑。但本研究具有临床脑死亡动态变化证据和至少 1~2 项其他脑电生理脑死亡以及 TCD 脑死亡血流停止证据, 故可解除质疑。如果早期有 I 波和 N13 波作为对照, 则动态变化的消失能更好地消除质疑, 因此脑功能损伤早期应有 1 次完整的记录。(3)TCD“震荡”血流和“钉子”血流为脑死亡(脑血流停止)判定提供了可靠的依据, 但亦有其他实验室指标已经符合脑死亡判定标准, 而 TCD 尚未达到死亡标准(1 例)。因此, 实验室多项指标结合, 尤其是临床评估指标与实验室评估指标的结合, 使脑死亡判定更加准确可靠。本研究两项实验室指标 2 次评估均符合脑死亡标准的 11 例; 3 项实验室指标第一次评估均符合脑死亡标准的 8 例, 第二次评估达到 9 例; 4 项实验室指标第一次评估均符合脑死亡标准的 3 例, 第二次评估 7 例。

12 例次的自主呼吸诱发试验和 8 例次的阿托品试验结果为脑死亡提供了有力的证据, 但前者对心率、血压和脉搏氧饱和度影响较大, 其中仅 1 例次在呼吸停止的 8 min 时取得动脉血二氧化碳分压 > 60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa) 的动脉血; 而后者在试验期间生命体征变化不大, 安全可靠, 与国内相关研究一致^[8]。脊髓活动不是脑死亡必须评估的指标, 因为脑死亡时脊髓功能可以保留, 本研究 3 例的脊髓功能保留。

二、脑死亡评估方法

本研究采取三个步骤进行评估的方法切实可行, 临床指标的动态评估最易操作, 且重复性好, 可动态追踪, 直至符合临床脑死亡判定标准, 为实验室评估提供了依据。换言之, 临床指标评估先行, 可有效地减少实验室评估(技术条件高, 耗时长)次数。实验室指标评估是对临床评定的确认, 客观性强, 结果可靠。本研究 1 例评估前曾使用苯巴比妥, 临床脑死亡(深昏迷、瞳孔 3.5 mm、脑干反射消失等)表现不能排除药物作用, 然而, 其他 BAEP、SLSEP、TCD 指标一致显示脑死亡特征, 从而解除了临床质疑。自主呼吸诱发试验和阿托品试验放在脑死亡评定的最后, 源于以下考虑: (1)“两个试验”是对延髓呼吸和心跳中枢的评估, 一旦结果确定(无反应), 则脑死亡判定无疑; (2)两个试验对生命体征影响较大, 且

可抑制脑电活动,影响脑电生理判断。研究结果提示自主呼吸诱发试验的执行和操作应更加谨慎。

脑功能状态的正确判定取决于评估标准的准确无误和评估方法的正确合理,当然,还有评估的合理分析,包括动态分析和综合分析。此项研究工作起步不久,病例数量有限,更确切可靠的结论有待于临床资料的积累,研究方法的改进和完善。

参 考 文 献

- 1 Wagner W. SEP testing in deeply comatose and brain dead patients; the role of nasopharyngeal, scalp and earlobe derivations in recording the P14 potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1991, 80: 352-363.
- 2 王琳 宿英英, 李宁, 等. 长程脑电图对急性重症脑血管疾病的

- 预测意义. *中华老年心脑血管疾病杂志*, 2002, 4: 254-256.
- 3 王琳 宿英英. 长程脑电图监测对重症脑功能损伤的评价. *中国急救医学*, 2003, 23: 696-697.
 - 4 张艳 宿英英. 脑干听觉诱发电位分级标准评价脑功能损伤的研究. *中国急救医学*, 2003, 23: 623-624.
 - 5 中华医学会中华医学杂志编辑委员会. 我国脑死亡标准(草案)专家研讨会纪要. *中华医学杂志*, 1999, 79: 728-730.
 - 6 华扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学. 北京: 科学出版社, 2002. 112-118.
 - 7 曲成业. 判断脑死亡的必备项目. *日本医学介绍*, 2000, 21: 426-427.
 - 8 盛慧球, 史以珏, 蒋健, 等. 阿托品在深昏迷至脑死亡过程中的诊断意义. *中华急诊医学杂志*, 2001, 10: 406-407.

(收稿日期: 2003-07-15)

(本文编辑: 丁云秋)

· 病例报告 ·

氧氟沙星致嗜睡一例

周静怡 苏怀玲 赵宗刚

患者男, 21 岁。2003 年 8 月 27 日 19:00 就诊。主诉: 嗜睡半小时。病人于 2003 年 8 月 26 日夜受凉后感冒, 27 日晨始咽痒、咳嗽、头痛、发热($T: 37.6^{\circ}\text{C}$), 未予治疗。于当日下班后至某诊所就诊, 诊为上呼吸道感染, 处方给予氧氟沙星 0.2 g 静滴, 1 次/d, 林可霉素 1.2 g 加入 0.9% 生理盐水 250 ml 中静滴, 1 次/d(药物批准文号不详)。18:00 左右先予氧氟沙星 0.2 g 静滴(0.2 g/100 ml), 静滴约 30 min, 输液滴入约 80 ml, 病人感极度困倦并入睡, 呼之尚可应答, 应答无误, 处于嗜睡状态。立即停止输液并转至我院就治。体检: BP/90/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)(病人平时基础血压不详)、 $T 37.8^{\circ}\text{C}$ 、P 65 次/min、R 16 次/min, 神情淡漠, 自动体位, 呼之可以准确应答, 呼吸平稳, 双侧瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。眼睑无水肿, 巩膜无黄染。全身皮肤黏膜无黄染, 无皮疹及出血点, 疏松组织无水肿, 浅表淋巴结无肿大。口唇无紫绀, 咽部充血。甲状腺无肿大。双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音。心脏听诊未闻异常。腹部及脊柱检查未见异常。肢体无麻木、无颤抖, 各生理反射正常, 病理反射未引出。血常规: 白细胞 $12 \times 10^9/\text{L}$, 中性 0.85, 淋巴 0.15, 红细胞 $4.2 \times 10^{12}/\text{L}$; 血生化检查未见异常; 心电图正常。考虑为输液反应, 遂立即吸氧, 给予地塞米松 10 mg 缓慢静推, 速尿 20 mg 缓慢静推, 纳洛酮 0.4 mg 肌注, 5% 葡萄糖盐水 500 ml 加 ATP 40 mg、辅酶 A 100 U、维生素 C 2 g、10% KCl 10 ml 静滴, 密切监测各项生命体征。约 1 h 后病人醒来, 除疲倦外未述其他不适。留院观察至次日病人未再出现嗜睡表现, 继续按上呼吸道感染治疗 2 d, 病人痊愈。

讨论 氧氟沙星系氟喹诺酮类抗菌药, 其不良反应主要

为胃肠道反应, 皮疹及神经系统反应^[1], 一般停药后上述不良反应可自行消失, 无需做皮试, 应用较安全。氧氟沙星可致癫痫大发作及皮疹, 过敏性休克^[2], 未见引发嗜睡的报道。此病例经反复询问病史, 病人既往在应用其他氟喹诺酮类药物时无类似表现, 也无嗜睡史及过劳史。在应用氧氟沙星前未饮酒及服用其他药物, 故考虑病人嗜睡仍系氧氟沙星所致, 是否与滴速过快有关, 尚有待探讨。因氟喹诺酮类药物对大脑神经中枢有一定影响, 故考虑其嗜睡是氧氟沙星直接作用于大脑神经中枢引起睡意, 而并非各类不良反应引起大脑缺血缺氧所致。经临床观察及化验检查, 也未发现其他脏器急性损害。因此, 临床应用氧氟沙星时, 除对 18 岁以下、孕妇、妊娠期妇女、有肝肾功能不全患者禁用外, 对于有脑血管疾病的病人、驾驶员、紧张及危险作业人员也应谨慎使用。

参 考 文 献

- 1 芮耀雄. 喹诺酮类. 实用药物手册. 北京: 人民军医出版社, 2001. 689.
- 2 葛德元, 张永斌. 药物毒副反应警示. 北京: 北京科学技术文献出版社, 2001. 67-68.

(收稿日期: 2003-10-10)

(本文编辑: 侯鉴君)