

## ·专家论述·

## 脑死亡

中南大学湘雅医院神经内科(湖南 长沙 410008) 唐北沙

关键词 脑死亡; 诊断

[中图分类号] R44 [文献标识码] A [文章编号] 1008-1372(2001)10-0728-03

死亡是生物界的自然现象,就医学观点而言,死亡是指一个人的生命活动遭受严重损害以至达到生命的不可回归点。数千年来,“心脏死”这种观点已深深地融入医学、法律、伦理及道德观中。但在过去的三十多年中,“心脏死”这种观点受到临床医学家挑战,提出了“脑死亡(brain death)”新概念。这是因为现代科技的发展和医学的进步使得机器可以代替人的心、肺功能;器官移植的发展需要更多的器官供体,而器官供体的主要来源之一就是脑死亡患者;脑死亡定义的实际应用亦可以节约医疗资源,减轻患者家属、医院、社会的负担;另外,还可以推动心、肺、脑复苏技术的发展。

脑死亡是一个涉及医学、法学和伦理学的综合性问题,但普通人甚至医务工作者对脑死亡的含义也不明确。为此本文就脑死亡的概念、诊断和意义作一综述,以期能为临床医疗实践提供一些借鉴。由于我国医学、法律界对脑死亡的标准未作医学、法律上的明确规定,以下综述仅仅作为广大医务工作者参考。

## 1 历史

1959年Mollaret和Goulon首先描述了脑死亡,当时称之为“超越昏迷的状态(*coma depasse or beyond coma*)”,病人长期用呼吸机维持呼吸,全身肌肉松弛,各种反射均消失,无自主呼吸,体温低及尿崩。1967年首例心脏移植发生在南非,其供体来自一脑死亡而心跳未停的患者。1968年在Beecher的带领下,哈佛大学医学院提出了脑死亡的概念并制定了第一个脑死亡标准——哈佛标准<sup>[1]</sup>。1971年有人提出“脑干死(*brain stem death*)”的概念以及由此来判定死亡的观点,并在大量的研究中得到证实和认可。1974年第八届国际脑电图学会将死亡定义为包括小脑、脑干、第一颈髓在内的全脑功能丧失。1986年Gervais进一步提出死亡是意识功能的不可逆丧失。目前学术界较为一致的观点认为脑死亡是包括大脑、小脑、脑干在内的全部脑机能的完全的、不可逆的丧失,脑电活动呈静息状态,脑部血液循环停止,脑干死亡是脑死亡的核心,而不论心肺和脊髓机能是否存在。

脑死亡的诊断是一个严肃、复杂的问题,它必须有明确的能导致脑死亡的病因,达到一定的临床诊断标准,经过一系列确证试验方可确诊。由于世界各国思想、文化等方面的差异,脑死亡的诊断标准及其接受程度不尽相同,日本在1997年才接受脑死亡的概念并立法承认脑死亡就是死亡<sup>[2]</sup>,英国则把该定义集中于脑干功能上,许多其他的欧洲国家也有类似的定义<sup>[3]</sup>。

2.1 诊断标准 在迄今的三十多种诊断标准中,哈佛标准是比较有代表性的一个,其诊断标准包括:昏迷、无自主呼吸、无自主运动、瞳孔散大、反射消失、脑电静息。这些特征需观察24h,且排除毒物和低温影响。1970~1972年美国国家神经系统流行病学研究所和中风研究所证实哈佛标准中“观察时限”可以缩短至6小时<sup>[4]</sup>。其他国家也都根据自己的国情制定了各自的脑死亡诊断标准,它们与哈佛标准大体相似,只是观察时间和侧重点有些出入。



唐北沙

教授,博士生导师。现任中南大学湘雅医院副院长,神经内科副主任,中国医学遗传学国家重点实验室副主任,湖南省医学遗传学分会主任委员。率先在国内开展了遗传性共济失调、腓骨肌萎缩症等神经系统遗传病的基因诊断和基础研究;率先在国内开展了神经系统遗传变性疾病(如老年性痴呆、帕金森病)的疾病基因蛋白的相互作用蛋白功能研究;在神经系统遗传病的相关基因研究中,参与克隆数个与神经系统相关的基因;作为主要负责人之一参与了在中国本土上克隆的第一个疾病基因——“人类神经性高频性耳聋致病基因”的克隆研究工作。先后在国内外本专业核心期刊上发表论文62篇,主参编论著12本。目前,主持国家自然科学基金课题2项,作为负责人之一参与了国家“973”计划、“863”计划、自然科学基金重大项目及教育部重大项目课题。获2000年度“国家自然科学基金”二等奖及“首届长江学者成就奖”一等奖。

家研讨会,并提出了脑死亡临床诊断标准<sup>[5]</sup>,其要点概括如下:(1)自主呼吸停止:需行人工呼吸,此为临床判定脑死亡的首要指标,也是最重要的一点,只要有一次微弱的自主呼吸就不能诊断脑死亡,临床上可采用窒息试验判定。(2)不可逆性深昏迷:无自主肌肉活动,对外界刺激无反应,但脊髓反射可以存在。(3)脑干反射消失:①瞳孔固定,对光反射消失,②角膜瞬目反射消失;③无垂直性眼球运动,④冷热反应消失;⑤眼心反射消失,⑥阿托品试验阴性。(4)脑电图呈直线:12h 内 2 次观察结果是平直线可考虑脑死亡,动态观察(EEG Holter)持续平直线 6h 可以诊断脑死亡。(5)脑死亡的临床特征需被持续观察 12h 以上。

以上诊断标准适用于成人。5 岁以下的儿童由于对损伤有较强的耐受性,诊断脑死亡时要慎重。小于 1 岁的儿童脑死亡诊断需要更长的观察时间<sup>[4]</sup>,一般而言,出生 2 个月至 1 年的儿童需观察 24h,而出生 7 天到 2 月的儿童则需观察 48h<sup>[6,7]</sup>,7d 以内的婴儿因无确切统计数据而无一致意见<sup>[9]</sup>。

2.2 一些容易混淆的复杂情况 在诊断脑死亡之前必须首先排除一些复杂情况:(1)药物中毒和代谢性疾病:镇静药和麻醉药如巴比妥、苯二氮卓类可导致脑功能的临床死亡和脑电静息,但它是可逆的,此时需行毒物检测。神经肌肉阻滞剂、重症肌无力等可致呼吸衰竭,新斯的明试验、肌电图可使诊断更明确。一些严重疾病如肝性脑病、高渗性昏迷、晚期尿毒症可出现深昏迷,血生化检查、脑电图有助于诊断。(2)低温:直肠温度低于 32℃时可抑制脑干反射,当低于 27℃时脑干反射消失,所以低温时诊断脑死亡不可靠。(3)休克:休克病人由于脑循环量的降低使得临床检查和实验检查不可靠,所以诊断时 also 需谨慎。(4)儿童:前已述及。

2.3 确证试验 脑死亡的确证试验指的是诊断脑死亡时除临床检查外所做的辅助检查。它有利于协助医生诊断并提供参考依据。确证试验在大多数情况下不是必需的,而且大多数此类研究缺乏盲法评估及对照,不能评价观察者间的差异,所以其运用受限,但在临床检查不能确定的情况下还是有辅助作用的,一些国家如德国甚至立法要求做确证试验。常用的确证试验有呼吸暂停试验、阿托品试验、脑电图(EEG)、体感诱发电位(SEP)、脑干听觉诱发电位(BAEP)、经颅多普勒显影(TCD)、脑血管造影、头部 CT、头部 MRI 等。

2.3.1 呼吸暂停试验(Apnea test):试验呼吸暂停<sup>[8]</sup>:关闭呼吸机,置一导管至气管隆凸处,通以 100%氧气(Flow:15 L/min),停止通气观察患者呼吸运动 8 min,测

吸运动, $\text{PaCO}_2 \geq 60\text{mmHg}$ ,那么呼吸暂停试验阳性,支持脑死亡的诊断;如果有呼吸运动, $\text{PaCO}_2 < 60\text{mmHg}$ ,则呼吸暂停试验为阴性,则需停机观察 10min 再判断。2.3.2 阿托品试验:每隔 6h 阿托品试验<sup>[9]</sup>(静脉注射,1mg,连续观察 30min,每分钟最快心率与试验前比较, $\geq 5$  为阳性, $< 5$  为阴性),连续两次为阴性的患者可诊断为脑死亡<sup>[10]</sup>。

2.3.3 电生理检查:(1)EEG:大多数达到脑死亡临床诊断标准的病人表现为脑电静息<sup>[8]</sup>,即在敏感度为 2 $\mu\text{V}/\text{mm}$ ,过滤指数为 0.1 或 0.3s 和 70Hz 的情况下连续描记 30min,无 2 $\mu\text{V}$  以上的脑电活动。许多国家都把脑电静息列为脑死亡诊断的基本条件,但是研究发现并非所有脑死亡患者均表现为脑电静息。Grigg MM 等连续描记 56 个临床上达到脑死亡标准患者的 EEG,发现 19.6% 的患者有脑电活动,有的甚至可持续 168h,这表明用 EEG 作为确证试验值得怀疑。Kaukinen S<sup>[11]</sup>也有类似的研究结果。(2)SSEP 和 BAEP:大多数脑死亡患者 SSEP 和 BAEP 无反应<sup>[12,13]</sup>。刺激双侧正中神经,SSEP 表现为双侧 N20—P22 反应消失;刺激听神经,BAEP 表现为脑干电反应活动消失。Facco E 等<sup>[14]</sup>认为 SSEP 和 BAEP 联合使用可以提高预测值,因为 SSEP 可以降低假阴性率(大脑半球损伤患者的 BAEP 正常而 SSEP 可发现异常)。Coldie WD 等则报道 BAEP 和 SSEP 均消失的情况只见于脑死亡患者。(3)TCD:TCD 是一种比较有价值的证实脑死亡的检查方法<sup>[8]</sup>,其敏感性是 91.3%,特异性是 100%。脑死亡的 TCD 信号为①无舒张期血流,无反流,此为动脉的收缩力所致,②收缩早期有小的收缩峰,说明有很高的血管阻力。这与颅内压的极大增高有关。缺少经颅多普勒信号并不能表明一定是脑死亡,因为 10% 的病人颞叶没有接受超声区。TCD 的不利之处在于它易受  $\text{PCO}_2$ 、心脏输出量等因素的影响。

(4)脑血管造影技术:脑血流(cerebral blood flow, CBF)完全停止 10min 后脑组织功能就发生不可逆性破坏,故如果经放射学检查显示 CBF 完全停止就可诊断脑死亡<sup>[15]</sup>。放射性核素血管显影(RA)用来证实脑死亡已有数年,1997 年 Flour WM 等<sup>[16]</sup>分析了 206 例达到脑死亡标准的患者,203 例放射性核素血管造影阳性,敏感度达 98.5%,提示 RA 在证实脑死亡时极为敏感,但它不能排除颅后窝的残余血流。四通道血管造影可以用来弥补这个不足。近年来得扫描放射技术也已经成为一种敏感的、可靠的评价颅后窝血流的方法。

2.4 鉴别诊断

(persistent vegetative state, PVS)、昏迷、闭锁综合征(lockin syndrome)、无动性缄默(akinetic mutism)与痴呆。3°1 持续植物状态 首先由 Jennett 和 Plum 提出。它通常由心脏骤停所致大脑缺血缺氧性新皮层坏死而引发,故又称为“新皮层死”。这一类患者神志清醒但无意识,有自发眼动,存在睡眠觉醒周期及脑干、脊髓反射,无理解能力,无言语,无目的性活动,对疼痛无反应,EEG 表现为多形的  $\delta$  或  $\theta$  波。本病可持续数月至数年。

3°2 昏迷 是由于脑干或大脑半球网状上行激动系统受到破坏导致的持久性意识障碍,患者无睡眠觉醒周期,无目的性动作,对疼痛无反应,呼吸功能降低,EEG 表现为多形的  $\delta$  或  $\theta$  波。此类患者通常可以恢复,也可发展成 PVS 或死亡。

3°3 闭锁综合征 是由自主运动系统的严重瘫痪导致的活动不能,而意识和认知功能仍存的一种状态。患者四肢瘫痪,球麻痹,睡眠觉醒周期存在,对疼痛刺激有反应,呼吸功能正常,此类患者可以通过眼球活动与外界建立一些有限的交流。EEG 正常或轻度异常。本病诊断主要根据临床检查。头部影像可见脑桥腹侧单个梗塞灶,本病恢复的可能性很小。

3°4 无动性缄默症 由脑干上部或丘脑的网状激活系统损害引起,患者不能言语,不能活动,大小便失禁,肌肉松弛,无锥体束征。患者自我意识可以存在,对疼痛有反应,呼吸功能正常,存在睡眠觉醒周期,EEG 表现为非特异性减慢。本病恢复的可能性极小。

3°5 痴呆 是一种获得性进行性全面性认知功能受损疾病,它影响患者的意识内容,不影响患者的意识水平,但某些病人在晚期可出现意识丧失。痴呆患者存在睡眠觉醒周期,呼吸功能正常,对疼痛有反应但晚期可丧失。EEG 可见脑电波非特异性减慢。本病发展不可逆。

#### 4 意义

一个患者经过完善的临床检查及确证试验诊断为脑死亡后,他(她)作为一生命体就不复存在了。一方面再进行抢救已是枉然,只会浪费资源,增加病人家属的负担及医务人员的劳动付出,同时也影响了其他有抢救希望的患者对有限医疗设备的利用;另一方面,脑死亡患者常常是良好的器官移植供体。器官供体的短缺成为医学界一个很严重的问题,每年有大量的病人在等待器官供体中死去,如果能把潜在的器官捐献者

变成真正的捐献者就可以在很大程度上解决该问题,而很大一部分潜在的器官捐献者是脑死亡患者,所以正确处理脑死亡患者就显得特别有意义。

#### 参考文献

- 1 Beecher HW, Adam RD, Barger AC, et al. A definition of irreversible coma: report of Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968; 205: 337~340
- 2 Swinbanks D. Japan reaches a compromise on organ transplants. *Nature* 1997; 387: 385
- 3 Jonsen AR, Veatch RM, Walters L. Source book in bioethics: a documentary history. Washington DC, *Georgetown University Press* 1998
- 4 Guidelines for the determination of death: report of the medical consultants on the diagnosis of death to the President's Commission on the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. *JAMA* 1981; 246: 2184~2186
- 5 中华医学会中华医学杂志编委会. 我国脑死亡标准(草案)专家研讨会纪要. *中华医学杂志* 1999; 79(10): 728~730
- 6 Report of a special task force: American Academy of Pediatrics Task Force on brain death in children: guidelines for the determination of brain death in children. *Pediatrics* 1987; 80: 298~300
- 7 Fishman MA. Validity of brain death criteria in infants. *Pediatrics* 1995; 96: 513~5
- 8 Wijndicks EFM. Determining brain death in adults. *Neurology* 1995; 45: 1003~1011
- 9 Benzel EC, Mashburn JP, Conrad S et al. Apnea testing for the determination of brain death: a modified protocol. *J Neurosurg* 1992; 76: 1029~1031
- 10 朱永嘉, 史以珏, 蒋健, 等. 阿托品试验在脑死亡诊断中的价值. *中华神经科杂志* 1996; 29(3): 132
- 11 Kaukinen S, Mäkelä K, Hakkinen VK, et al. Significance of electrical brain activity in brain-stem death. *Intensive Care Med* 1995; 21: 76~8
- 12 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
- 13 Mechedo C, Valdes P, Garcia-Tigera J, et al. Brain stem auditory evoked potentials and brain death. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80: 392~398
- 14 Facco E, Munari M, Baratto F, et al. Multimodality evoked potentials (auditory, somatosensory and motor) in coma. *Neurophysiol Clin* 1993; 23(2~3): 237~58
- 15 Paolin A, Manuali A, Di-Paola F, et al. Reliability in diagnosis of brain death. *Intensive Care Med* 1995; 21: 657~62
- 16 Flowers WM, Patel BR. Radionuclide angiography as a confirmatory test for brain death: a review of 229 studies in 219 patients. *South Med J* 1997; 90(11): 1091~6