

· 规范与指南 ·

成人脑死亡判定的循证医学指南更新
——美国神经病学会质量标准分会报告

Wijdicks EFM, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM

王宁 何福亮 译

关键词: 脑死亡; 决策支持技术; 循证医学; 指南

doi:10.3969/j.issn.1672-5921.2010.09.013

编者按:美国神经病学会在 2010 年 6 月发表了成人脑死亡判定标准循证医学指南更新(简称“更新指南”),对 1995 年在美国颁布的脑死亡判定实践标准实施的临床研究进行了回顾,回答了临床实践中的几个关键问题。我国脑死亡临床判定尚处于起步阶段,同样会出现这些问题。为更好地推进我国脑死亡判定的临床研究,本期刊登美国神经病学会“更新指南”的译文,以便我国医师参考。

摘要: **目的** 就如下问题对美国神经病学会 1995 年脑死亡判定实践标准进行更新:①符合脑死亡临床判定标准的患者神经功能能恢复吗?②确定患者神经功能永久性停止的恰当观察时间是多长?③有时可能观察到脑死亡患者的复合肢体运动,这是否错误地提示仍然保留脑功能?④何种技术手段判断呼吸停止是相对安全的?⑤是否存在新的辅助检测能准确判断患者脑死亡?**方法** 系统回顾 MEDLINE 及 EMBASE 数据库 1996 年 1 月—2009 年 5 月收录的文献,其研究仅限于成年人(≥ 18 岁)。**结果及建议** 对成年人,按照美国神经病学会于 1995 年确定的脑死亡判定实践标准,目前尚无判定为脑死亡患者出现神经功能恢复的报告。脑死亡患者可以存在复合的自发运动及假阳性触发呼吸机。目前还无足够的证据用以确定神经功能不可逆性停止的最短观察时间。通过氧扩散来确定呼吸停止是安全的,但目前还无足够证据确定呼吸停止检测技术的相对安全性。目前还无足够的证据确定新型辅助检测能否准确判断患者全脑功能已经停止。

由美国总统委员会颁布的“死亡判定指南”中建议合法地定义死亡,其最终成为标准死亡判定法令(uniform determination of death act, UDDA)^[1]。该法令规定,当一个人持续出现下列情况之一,表明这个人已死亡:①循环和呼吸功能不可逆性停止;②全脑功能不可逆性停止,包括脑干功能。死亡判定必须为公认的医学标准^[2]。美国大多数州的法律均采纳 UDDA。有些州则附加了修正条款,如对医师资格的要求、第 2 位医师的确证、与宗教不相冲突等。

UDDA 并未定义何为“公认的医学标准”。美国神经病学会(American Academy of Neurology, ANN)于 1995 年发布了脑死亡判定操作标准^[3]。该标准强调:判定包括脑干在内的全脑功能不可逆性停止的 3 个必备的临床特征:昏迷(原因明确),脑干反射消失、呼吸停止。

尽管已公布了脑死亡判定实践标准,各医院实际应用的参数仍存在差异。在一些美国的主要医院,判定脑死亡的差

异主要在于:①脑死亡判定的先决条件;②能接受的最低核心体温;③要求检查的项目等^[4]。此外,脑死亡判定核查流程图显示,记录资料均存在不足^[5]。

本“更新指南”通过循证学的方法,期望回答涉及脑死亡判定历程中的 5 个问题,以促进脑死亡判定标准的一致性:①符合脑死亡临床判定标准的患者脑功能会恢复吗?②确定患者神经功能永久性停止的恰当观察时期是多长?③有时可能观察到脑死亡患者复合肢体运动,这是否错误地提示仍然保留脑功能?④何种技术手段判断呼吸停止是相对安全的?⑤是否存在新的辅助检测能准确判断患者脑死亡?

1 分析过程的说明

检索 1996 年 1 月—2009 年 5 月在 MEDLINE 及 EMBASE 数据库收录的文献。检索包括关键词“brain death(脑死亡)”,文中“brain death(脑死亡)”、“irreversible coma(不可逆性昏迷)”及“apnea test(呼吸停止试验)”。研究限于 ≥ 18 岁的成人和英文文献。

文献中含有 5 个以上问题中的 1 个相关证据即被采用。

排除标准:已证实为较早的观察研究、综述性文章、生物伦理学综述、未描述脑死亡检查项目的文章、临床实践存在质疑的文章(如对用镇静药物治疗的患者进行实验室检查)、不常用辅助检查技术的文章(如颈静脉血氧饱和度)。

基于 ANN 循证分级系统(可查询 Neurology® 网站 www.neurology.org,附件-e3)建立的专家库中,至少有两名专家独立地评估文章。回答其中的问题 1、2、4、5 的文章采用诊断准确性进行分类,回答问题 3 的文章根据筛选表进行分类。对分类有分歧的,通过讨论解决,推荐结论与证据的强度密切相关(附件 e-4)。

2 证据分析

检索到 367 篇文献,其中 38 篇符合纳入标准。

2.1 符合脑死亡临床判定标准的患者神经功能能恢复吗?

关于疑似脑死亡的识别,共发表 9 篇Ⅳ类证据研究,包括暴发性格林巴利综合征、有机磷中毒、高颈髓损伤、利多卡因中毒、巴氯酚过量、维库溴铵清除延迟等研究^[6-14]。这些研究提供的检查描述提示,所有患者都未接受完整的脑死亡检查。我们在医学杂志的综述分析中,也未发现应用 ANN 脑死亡判定实践标准判定为脑死亡的患者有神经功能恢复的报道。

结论:应用 1995 年 ANN“脑死亡判定操作标准”判定为脑死亡的成年患者,无神经功能恢复的报道。

2.2 确定患者神经功能永久性停止的恰当观察时间是多长?

对于观察时间长度的建议,美国及世界其他地区各不相同^[5,15]。尚无针对成年患者在被告脑死亡前所进行的连续检查的详细研究。

结论:目前尚无足够证据确定患者神经功能不可逆性停止所需的最短观察时间。

2.3 脑死亡患者有时可观察到复合肢体运动,是否错误地提示仍然保留脑功能?

6 项Ⅲ类证据研究介绍,符合脑死亡判定标准的患者存在自发性和反射性运动。这些研究包括面肌抽搐、短暂性双侧手指震颤、重复性腿部运动、眼球的细微震颤、瞳孔对光反射消失和收缩-扩大交替的个案报告^[16-21]。一项纳入 144 例脑死亡患者的Ⅲ类证据研究发现,55% (95% CI: 47% ~ 63%) 的患者都存在足底反射,既可能是屈曲也可能是刺激诱导的脚趾波动性屈曲^[22]。另一项研究报告,足底屈曲或双侧协同屈曲,可在判定脑死亡后持续 32 h^[23]。

两项Ⅲ类证据研究提示,在患者无自主呼吸时,呼吸机能感应到连接管内细小的压力变化,触发一次机械呼吸,可能错误地提示是患者的自主呼吸^[24-25]。这种现象在使用呼吸机和行气管插管的患者中更常见。心跳引起的胸膜压力改变也可以触发呼吸机。这些研究提示,只有脱离呼吸机,对呼吸停止的判定才可信^[24-25]。

结论:在一些判定为脑死亡的患者中,复合的、非脑控制的自发运动可能错误地提示脑功能的存在。此外,呼吸机自

动触发呼吸,也可能会错误地提示是患者触发的呼吸。

2.4 何种技术判断呼吸停止是相对安全的?

关于检查呼吸停止技术的研究共有 4 项,但均未将一项检查同另一项检查进行比较,所以这些研究均为Ⅳ类证据。一项对 212 例患者的研究中,使用了预氧合-呼吸停止后氧扩散测定技术进行呼吸停止试验^[26]。尽管给予 100% 氧气 10 min 进行预先氧合,但是 16 例(7%)患者由于不能维持血压稳定,需要高的呼气末正压(positive end-expiratory pressure, PEEP),或者由于难治性低氧血症而无法进行此试验。另有 3% 患者在脱离呼吸机后,由于存在进行性低血压或低血氧而中止该试验。

另一项研究中使用 T 型管和呼吸道持续正压(continuous positive airway pressure, CPAP)阀(10 cm 水柱的 CPAP 阀,氧气 12 L/min)来检查呼吸机脱机。20 例成人患者在使用 CAPA 阀的情况下,均完成了呼吸停止试验^[27]。

两项研究提示,通过经皮二氧化碳分压(carbon dioxide partial pressure, PCO₂)监测,进行呼吸停止试验。然而,PCO₂ 上升速度未与试验预计的 3 mm Hg/min 作比较。因此,在呼吸停止试验期间,该测定技术能否减少血气分析检查的次数及费用尚不明确^[28-29]。

结论:通过呼吸停止后氧扩散测定技术来确定呼吸停止是安全的,但没有足够证据确定相对安全的判断呼吸停止试验技术。

2.5 是否存在新的辅助检测能准确判断患者脑死亡?

2.5.1 MRI 和 MR 血管成像(MRA): 1 项Ⅱ类证据研究及 3 项Ⅳ类证据研究对 MRI 及 MRA 进行了分析^[30-33]。其中 2 项Ⅳ类证据研究发现,19 例患者经临床及脑电图(electroencephalography, EEG)标准判定脑死亡后, MRA 显示颈内动脉海绵窦段血管流空影消失^[31-32]。在这些研究中,通过临床及 EEG 标准证实, MRA 判定脑死亡的敏感度为 100% (95% CI: 83% ~ 100%)。由于在这些研究中患者均符合临床判定标准,因此这些Ⅳ类证据研究无法得到 MRA 判定脑死亡的假阳性率。

一项Ⅱ类证据的病例对照研究中,纳入 20 例临床诊断为脑死亡的患者以及 10 例昏迷但未脑死亡的患者, MRA 显示,仅在脑死亡患者中发现脑内循环动脉血流消失(敏感度为 100%, 95% CI: 84% ~ 100%; 特异度为 100%, 95% CI: 72% ~ 100%)^[30]。该研究缺乏统计学的精确性,因此还不能确信 MRA 判定脑死亡的假阳性率已达到可接受的低水平(试验研究的假阳性率高达 27.8%)。

2.5.2 CT 血管成像(CTA): 5 项Ⅳ类证据研究及 1 项Ⅲ类证据研究报告了符合脑死亡临床判断标准患者的 CTA 检查结果^[34-38]。一组病例研究显示,在 21 例 EEG 为等电位线的患者中,有 10 例颅内血管显影(48%; 95% CI: 26% ~ 69%)^[34]。另一组病例研究显示,在 43 例脑血管造影显示颅内血管不显影的患者中,CTA 却发现 13 例患者仍有血流存在(30%; 95% CI: 17% ~ 43%)^[35]。一项Ⅳ类证据研究发

现,105 例患者中,高达 56% 的患者的 CTA 有残留血管显影^[36]。一项纳入 27 例患者的 IV 类证据研究中,3 例患者的 CTA 发现脑血管显影^[37]。个案报道中,1 例脑死亡患者 TCD 可以发现血流,但 CTA 未发现血流^[38]。这些 IV 类证据研究仅纳入了符合脑死亡标准的患者。

一项 III 类证据的病例对照研究中,纳入符合脑死亡标准的患者及正常对照人群^[39]。CTA 检查发现,14 例脑死亡患者无脑血流(敏感度 100%,95% CI:78.5%~100%),正常对照人群均有脑血流(假阳性率 0%,95% CI:0%~25.9%)。这项研究未纳入无脑死亡的昏迷患者,因此对于脑干反射消失但未脑死亡的患者,CTA 的假阳性率尚不能确定。

2.5.3 体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SSEP):两项 III 类证据的研究判定鼻咽电极记录 SSEP 对确诊脑死亡的作用^[40]。一项 181 例昏迷患者的队列研究,发现根据临床标准判定的 108 例脑死亡患者,鼻咽电极 SSEP P14 消失(敏感度 100%,95% CI:96.6%~100%)。而在没有脑死亡的昏迷患者中,P14 从不消失(特异度 100%,95% CI:95%~100%)^[40]。在这项研究中,若无患者脑死亡的其他临床信息,SSEPs 能否判定脑死亡仍不清楚。另一个纳入 28 例患者的队列研究得出了相似的结论。这些研究表明,使用额中线头皮-鼻咽联合电极记录 P14,是有价值的确定脑死亡的试验。不过,这项技术尚未作为基本常规检查来应用,也没有进行观察者之间差异性的研究^[40]。

2.5.4 脑电双频指数(bispectral index, Bis):一项 III 类证据研究评估了 54 例患者的脑电双频指数,在 9 例患者中观察到 Bis 值逐渐下降到零,提示脑电图呈等电位线。脑电双频指数在 24 例患者中与其 EEG 比较,在 18 例患者中与其 TCD 结果比较,结果没有差异。

这项技术在重症监护室应用不多,并且没有与脑血流研究进行比较。

结论:由于较高的偏倚风险和缺乏统计学的精确性,尚无足够证据确定任何新的辅助试验,能准确判断患者脑死亡。

3 推荐建议

推荐建议有:①1995 年发布的 ANN 脑死亡判定实践标准作为脑死亡判定标准仍然有效,按此标准判定的脑死亡患者无神经功能恢复的报告(U 级证据)。②无足够证据确定判定神经功能已不可逆性停止的最短观察时间(U 级证据)。③脑死亡患者可以存在复合的自发运动及发生假阳性触发呼吸机的情况(C 级证据)。④无足够证据确定进行呼吸停止试验相对安全的技术手段(U 级证据)。⑤无足够证据确定新的辅助试验,可以准确地确定患者全脑功能已经停止(U 级证据)。

4 临床背景

本综述充分表明了脑死亡判定研究中,目前的循证医学证据非常有限。确实仅有一项是来源于前瞻性脑死亡标准的研究。尽管证据有限,但在完善宣告脑死亡“公认的医

学标准”的历程中,所必须遵循的主要框架仍是基于最基本的原则。这些原则来自 UDDA 提供的脑死亡定义。要判定“全脑包括脑干所有功能停止”,临床医师必须确定:患者处于深昏迷,脑干反射消失,CO₂ 蓄积刺激后无呼吸。为了确定患者脑功能停止的“不可逆性”,临床医师必须明确昏迷原因,排除医学原因造成的类似状态,观察患者一段时间,以排除患者苏醒的可能性。

UDDA 原则定义了脑死亡判定需要的基本要素,但由于缺乏循证医学的证据,临床医师在具体应用判定标准时要进行大量的训练。

5 未来的研究方向

未来仍然需要前瞻性的脑死亡判定研究。研究领域包括:判定呼吸停止试验的安全性,寻找呼吸停止试验的替代方法、判定文件的完整性与复核、判定医师能力的研究。神经系统检查的详细资料可以提交给专家组,或者国际组织备案。

6 实用(非循证医学)的脑死亡判定方案

许多判定脑死亡的神经系统检查并不能通过循证医学方法确定。下面详细介绍的脑死亡判定方案,是临床医师的一项有用的工具。必须强调的是该方案是专家共识,其他方案也可能有意义。判定脑死亡由 4 步组成。

6.1 临床评估(先决条件)

6.1.1 确定不可逆性昏迷的直接原因:昏迷原因通常可以通过病史、体检、神经影像及实验室检查获得。

通过病史、用药清单、药物 5 次半衰期清除率计算(假定肝肾功能正常),若可能,测定药物血浆浓度低于治疗浓度等方法,排除中枢神经系统受镇静药物的影响。亚低温(如心跳骤停心肺复苏后)可能会导致药物代谢减缓。可用法定准许驾驶的乙醇值(血液乙醇浓度为 0.08%)作为实用阈值,低于此值,脑死亡判定的检查才能继续进行。

患者无最近或持续服用神经肌肉阻断剂的病史。

患者无严重的电解质、酸碱平衡及内分泌紊乱(表现为严重酸中毒或实验室检查数值显著偏离正常值)。

6.1.2 维持正常核心体温:大多数患者需要保温毯来升高体温,维持正常或者接近于正常体温(>36℃)。动脉与中心静脉 CO₂ 浓度达到最初的平衡后,PaCO₂ 会显著上升,但当身体代谢使 PaCO₂ 增高时,这种上升速度会放缓。为了避免 PaCO₂ 延迟上升,患者在呼吸停止试验时,必须维持核心体温正常或者接近于正常。

6.1.3 达到正常的收缩压:由于周围血管张力降低或者低血容量(如尿崩症)造成的低血压很常见;患者常需要血管收缩药或垂体后叶素。当收缩压 ≥ 100 mm Hg 时,神经系统检查结果才可靠。

6.1.4 进行 1 项神经系统检查(在美国大多数州足够用来宣告脑死亡):从脑损伤发生并排除了恢复的可能性之后,如果已经经历了一定的时间(通常是几个小时),进行 1 项神经系统检查就足够来宣布脑死亡。当然,美国一些州需要

2 项检查。

在美国大多数州,所有医师都被允许合法地判定患者脑死亡。神经内科医师、神经外科医师及重症监护专家可能更具专业性。有理由要求所有从事判定脑死亡的医师都熟悉脑死亡判定标准,在这项复杂的检查中,显示其判断能力。在美国不同的州,不同的医疗机构,脑死亡法令各不相同,一些州或医院要求医师具有相关资质。

6.2 临床评估(神经系统评估)

6.2.1 昏迷:患者必须对所有刺激无反应。疼痛刺激后无睁眼或者眼球运动。疼痛刺激肢体后无肢体运动,但可以有脊髓反射。是脊髓反应还是大脑活动相联系的运动反应,需要专家进行临床鉴别。

6.2.2 脑干反射消失:①双侧瞳孔对光反射均阴性,通常瞳孔固定于中度大小或者散大位置(4~9 mm)。瞳孔缩小提示患者可能处于麻醉状态。若不确定,可以使用放大镜。②头眼反射和前庭眼反射检查,确定眼球运动消失。确定患者颈椎完整和稳定后,水平、垂直方向快速旋转患者头部,无随头部运动而产生的眼球运动。可以用冰水(温度试验)注入患者外耳道,检查前庭眼反射,将患者头部抬高 30 度,一侧外耳道注入大约 50 ml 冰水,观察 1 min,眼球应该无运动,几分钟后重复做另一侧外耳道。③角膜反射消失,需要用薄棉纸片、棉签、滴水器等刺激角膜,观察无眼睑运动。④疼痛刺激面部肌肉无运动,深压颞下颌关节,深压眼眶上缘,无痛苦表情及其他面部肌肉运动。⑤咽反射及气管反射消失,咽反射或呕吐反射是用压舌板或者负压吸引管刺激咽后部的反射。最可靠的是通过负压吸引管刺激气管的咳嗽反应来检查气管反射。将负压吸引管插入气管直到气管隆突水平,作往复吸引 1~2 次无咳嗽反射。

6.2.3 呼吸停止:呼吸动作停止可通过 CO_2 浓度升高进行测试。使 PaCO_2 增高超过正常值是经典检查方法。检查前需要有以下先决条件:①正常血压;②正常体温;③正常血容量;④正常血碳酸浓度(PaCO_2 35~45 mm Hg);⑤无低氧血症;⑥无 CO_2 潴留(如慢性阻塞性肺疾病、严重肥胖等)。

呼吸停止试验步骤:①调整血管收缩药物,使收缩压 ≥ 100 mm Hg;②预先持续给 100% 氧气至少 10 min,使 $\text{PaO}_2 > 200$ mm Hg;③将呼吸机通气频率减少到 10 次/min,血碳酸浓度正常;④将 PEEP 减至 5 cm H_2O (PEEP 减低后氧饱和度下降,提示很难进行呼吸停止试验);⑤如果动脉血氧饱和度仍然 $> 95\%$,记录基线血气(PaO_2 、 PaCO_2 、pH、碳酸氢根、碱剩

余);⑥患者脱离呼吸机;⑦维持氧气供给(例如在气管插管内放入输氧管至气管隆突水平,6 L/min 输入 100% O_2);⑧密切观察呼吸运动 8~10 min。呼吸运动的定义为胸部或腹部的移动,也可包括一个短暂的喘息;⑨如果收缩压降至 < 90 mm Hg,中止试验;⑩如果动脉血氧饱和度 $< 85\%$ 的时间超过 30 s,停止试验,重新用 T 型管连接呼吸机,CPAP 10 cm H_2O , 12 L/min 输入 100% O_2 ;⑪若未观察到呼吸动作,大约 8 min 后复查一次血气(PaO_2 、 PaCO_2 、pH、碳酸氢根、碱剩余);⑫若呼吸运动消失,并且动脉血 $\text{PCO}_2 \geq 60$ mm Hg (或者动脉血 PCO_2 超过正常基线 20 mm Hg),呼吸停止试验阳性(支持临床诊断脑死亡);⑬若试验没有得出结论,而患者在试验过程中,血流动力学状态稳定,再次给氧后,可重复进行较长时间(10~15 min)的呼吸停止试验。

6.3 辅助检查

在临床实践中,EEG、脑血管造影、核素扫描、TCD、CTA、MRI/MRA 均已作为成年人的辅助检查。大部分医院均有临床医技人员,完成 EEG、核素扫描及脑血管造影的检查和评估,而这 3 项检查也优先考虑用于脑死亡患者诊断。当部分患者神经系统检查存在不确定性,或者不能完成呼吸停止试验时,可考虑辅助检查。在一些脑死亡判定方案中,辅助检查可以缩短对患者的观察期。

这些辅助检查结果需要经专家评估。成年人脑死亡临床判定不需要这些辅助检查,辅助检查也不能代替神经系统检查。医师医嘱进行这些辅助检查时,要充分认识辅助检查之间的不一致性及假阳性的可能(例如检查提示脑死亡,而患者状况不符合临床脑死亡标准)。如果临床神经系统检查不可靠,医师应决定不能进行脑死亡判定,而不是进行辅助检查。

6.4 病历记录

应在病历中记录脑死亡时间。死亡时间应为动脉血 PCO_2 达到目标值的时刻。对呼吸停止试验中途失败的患者,死亡时间应为辅助检查正式报告的时刻。医师需要填写脑死亡判定项目表,签署姓名和日期。联邦和州法律要求,医生判定脑死亡后,才能联系器官捐献组织。

因版面限制,参考文献详见 Neurology, 2010, 74 (23): 1911-1918.

(收稿日期:2010-07-23)

(本文编辑:吴迪)