

脑死亡与无反应觉醒综合征的研究进展

闫怡帆 朱佳杰 沈哲莹 林桢君 狄海波

(杭州师范大学 医学院, 浙江 杭州 311121)

摘要: 随着急救技术的发展, 颅脑损伤患者的存活率大大提高, 部分颅脑损伤患者会由昏迷转归为无反应觉醒综合征, 也有一部分患者进展为脑死亡。文章就脑死亡和无反应觉醒综合征的判别标准, 行为学、神经影像学 and 脑电差异展开综述, 并分析了脑死亡和无反应觉醒综合征目前存在的伦理争议。

关键词: 脑死亡; 无反应觉醒综合征; 诊断; 鉴别; 伦理

中图分类号: R49

文献标志码: A

文章编号: 1674-6449(2019)06-0660-04

Review of researches on brain death and unresponsive wakefulness syndrome

YAN Yifan, ZHU Jiajie, SHEN Zheyang, LIN Yajun, DI Haibo

(Medical School, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China)

Abstract: The recent development of emergency medicine is significantly increasing the survival rate of patients with traumatic brain injury. Some patients with traumatic brain injury can turn from coma to unresponsive wakefulness syndrome while some patients in coma may progress to brain death. The paper presents a review of the criteria for diagnosing brain death and unresponsive wakefulness syndrome and the differences between behavioral science, neuroimaging technology and electroencephalography in diagnosing brain death and unresponsive wakefulness syndrome. It also analyzes the current ethical disputes over issues concerning brain death and unresponsive wakefulness syndrome.

Key words: brain death; unresponsive wakefulness syndrome; diagnosis; identification; ethics

随着急救和重症医疗技术的发展, 颅脑损伤患者的存活率大大提高, 部分患者从重度昏迷转归为恢复意识、逐渐好转, 部分患者成为意识障碍 (disorders of consciousness, DOC)^[1], 还有部分患者完全丧失意识, 成为脑死亡 (brain death)。意识障碍患者中很大一部分患者会长期处于无反应觉醒综合征 (unresponsive wakefulness syndrome, UWS) 状态。无

反应觉醒综合征是指患者对其自身和周围的环境缺乏感知, 但还存在部分觉醒状态。除了无反应觉醒综合征患者, 意识障碍患者中存在部分感知的患者称为最小意识状态 (minimally consciousness state, MCS) 患者。通过修订版昏迷恢复量表 (coma recovery scale-revised, CRS-R) 和神经影像技术可对意识障碍患者的意识状态进行鉴别, 区分为无反应觉醒

综合征患者和最小意识状态患者。由于神经细胞特殊的不可再生性,脑死亡是不可逆的。无反应觉醒综合征和脑死亡是一对容易被混淆的概念,本文综述两者的研究进展。

1 判别标准

1.1 脑死亡 1968年,“不可逆昏迷”的概念首次由哈佛医学院提出,并在随后的近半个世纪中不断变化^[2]。不同国家和地区对于脑死亡的定义存在一定差异,例如一位脑干活动已缺失,但脑电图仍显示大脑皮层电活动的患者,在英国可以被认定为已经死亡^[3],但在美国这类患者被认为仍然存活^[4]。直到1995年,美国神经学会(American Academy of Neurology, AAN)发布的脑死亡诊断指南规范了脑死亡的具体指标,该指南认为昏迷或无反应、脑干反射缺失和呼吸暂停为脑死亡的3个特征^[5]。但各国在判定脑死亡的实际过程中仍存在诸多差异,主要体现在脑死亡定义(全脑死亡或脑干死亡)、脑死亡判定人员资质和脑死亡判定标准等方面。

呼吸暂停测试是对符合其他临床标准的脑死亡患者所采用的最终临床测试。我国呼吸暂停测试需确定患者处于深度昏迷状态、脑干反射缺失、无自主呼吸,若患者 $\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ 或处于基线以上 20 mmHg 则显示患者无呼吸困难既非脑死亡,测试要求由在中国有五年以上临床经验的医生进行操作,并需根据患者的年龄进行重复测试^[6-7]。呼吸暂停测试的标准在各国之间存在差异,例如在韩国和缅甸^[6]以及14%的欧盟国家^[8]中,呼吸暂停测试的 PaCO_2 浓度标准并未被明确规定。除呼吸暂停测试外,我国《脑死亡判定标准与技术规范(成人质控版)》推荐使用三种验证性试验来确认脑死亡,包括正中神经短潜伏期体感诱发电位、脑电图(electroencephalogram, EEG)和经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)^[9]。上述三种测试中的任意两种测试结果一致才能确诊脑死亡,且两种测试的间隔时间为12 h。在法国,脑死亡的诊断则受法律规范,要求同时使用验证性试验(脑电图或血管造影)^[10]诊断脑死亡。在泰国,脑死亡的诊断不需要强制性的验证性试验^[6]。

目前,国际上仍缺少统一的、具体的脑死亡判定指标,这可能会导致同一病例在不同地区出现不同

1.2 无反应觉醒综合征 无反应觉醒综合征是由Laureys等于2010年提出的新概念,取代原有的带有负面暗示意味的“植物人”称谓^[11]。患者拥有觉醒但缺乏觉知,也存在紊乱的睡眠周期、发热、部分消化功能及自主呼吸。

目前,临床上对无反应觉醒综合征的诊断最常用的是由Giacino等在1991年首次提出后经修订过的CRS-R量表^[12],该量表从6个维度:视觉、听觉、运动、口部运动、交流和觉醒综合评估患者的意识状态,每一维度中含有多项测试内容,患者的意识状态在最终得分中体现^[13]。因具有良好的准确性和可实施性,目前CRS-R量表被广泛应用于无反应觉醒综合征患者的临床诊断及研究中。但CRS-R量表也受到患者意识状态复杂性和不稳定性、操作人员准确性及环境等多种因素影响^[14]。目前,临床上用于患者意识状态诊断的辅助手段还包括PET^[15]、fMRI^[16]等,这类方法能对意识障碍患者的意识状态做出更客观的评判。但因费用昂贵,人工消耗较大等原因,这类辅助方法并未得到普及运用。因此,目前针对意识障碍患者的精确诊断仍是一个科学界探讨的热门话题^[17]。

2 鉴别诊断

2.1 行为学差异 临床上常用的行为学诊断实验包括呼吸暂停测试和疼痛刺激^[5]。因为脑干功能的不可逆性损毁,脑死亡患者的呼吸功能完全丧失;无反应觉醒综合征患者保留了部分脑干和丘脑的功能,可存在自主呼吸;两者的呼吸暂停测试结果可表现出明显差异^[18]。无反应觉醒综合征患者接受疼痛刺激时,会表现睁眼、回撤、呻吟等行为;而脑死亡患者对于最强烈的疼痛刺激,也不会产生反应^[5]。值得注意的是,一些无反应觉醒综合征患者在疼痛刺激中不能产生反射,是因为疼痛的传导通路被破坏而无法进行有效的表达,并不是因为患者无法感知刺激。针对此类患者,仅凭临床的行为数据并不能得出科学客观的结论,需要借助影像或是脑电的技术才能得出正确的诊断^[19]。

在其他临床行为上,只有约三分之一的脑死亡患者会表现出不自主的残留脊髓反射^[18-20],而无反应觉醒综合征患者则表现出更丰富的行为特征,如非正常的睡眠周期等^[11]。此外,无反应觉醒综合征

脑损伤 3 个月以内的无反应觉醒综合征患者症状改善较好^[11]。而脑死亡患者的状态并不会随着时间推移出现变化,因此临床上对无反应觉醒综合征患者的诊断时间较脑死亡长^[11]。

2.2 神经影像学差异 临床行为的鉴别可对脑死亡患者和无反应觉醒综合征患者做出初步的判定,但由于无反应觉醒综合征患者意识状态的不稳定性、无反应觉醒综合征患者接收到了外界信息但无法进行表达等情况,利用医学影像技术能够获得更准确的诊断结果,对两者做出更细致的区分^[10,21]。

利用正电子发射断层扫描(FDG-PET)可以在脑死亡患者中观察到“空颅效应”,即除颅骨外,全脑信号缺失,提示整个大脑神经功能的缺失^[21-22];而在无反应觉醒综合征患者中未出现过全脑功能和血流的消失。无反应觉醒综合征患者的皮质代谢和血流可以减少为正常值的 40%~50%^[21],且存在部分正常的代谢和血流状态^[23-24]。静息状态下通过 PET 扫描可发现保留了部分脑干及其相关结构功能的无反应觉醒综合征人群^[25],这也解释了为何其可存在觉醒和自主神经功能。

无反应觉醒综合征患者和脑死亡患者在影像学中的区别主要体现在两者脑区功能的保留上,尤其在脑干和丘脑部分^[25]。因为地区、经济水平和设备等原因,影像学判定并未被列为脑死亡诊断的主要方法,目前脑死亡的诊断方法仍以行为学为主,影像学通常作为一种辅助手段^[6]。

2.3 脑电差异 脑电图是一种重要的脑部电生理指标。脑死亡患者的 EEG 结果均显示无皮层活动;在很多无反应觉醒综合征患者中,脑电图呈现出弥散广泛的 δ 或 θ 波动,有时可观察到持续性的 α 波动,这种活动并不是由外界环境引发^[26],而是由大脑自发产生。应用于脑死亡和无反应觉醒综合征鉴别诊断的 EEG 主要是诱发电位(evoked potentials, EP),包括痛觉刺激的体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)和听觉刺激的脑干听觉诱发电位(brain auditory evoked potentials, BAEP),其中 SEP 成分 P14 或 N18 的保留可以提示脑干功能的部分残留,SEP 活动的丢失也可作为脑死亡脑电诊断标准之一^[27-28]。采用 EEG 测试可以提高脑死亡诊断的可靠性^[29]。因 EEG 具有较高的敏感度、特异度、高效性等优势,诸多国家已将脑电列为判定脑

录均显示脑电不活跃才能诊断为脑死亡^[31]。

3 伦理争议

无反应觉醒综合征患者的呼吸不依赖呼吸机,其生命支持需要日常的营养支持以及水分补充,而脑死亡的患者则需要呼吸机维持有效呼吸。虽然根据文献显示^[11],非外伤患者在 3 个月上和创伤性患者 12 个月后康复的可能性接近于零,但是仍有个别病例显示出好转的迹象。是否需要撤除脑死亡以及无反应觉醒综合征患者的生命支持装置尚存争议。继续脑死亡患者的功能维持被认为是一种医疗资源的浪费。目前,在包括美国在内的西方国家中,撤除脑死亡患者的生命装置是医学的常规组成部分。但若没有家属要求或患者患病前的嘱托,医生不能擅自将脑死亡以及无反应觉醒综合征患者的生命装置撤除,这类患者一样需要疼痛管理、人文关怀和合理的临床管理观察其转归。在中国,是否应撤除脑死亡患者的生命支持仍未纳入立法^[32],临床上也缺少根据患者情况进行的医疗实践,由于宗教信仰以及传统观念的原因,大多数患者家属都不愿意为患者撤除生命装置。有研究表明^[33],通过医学技术维持患者呼吸心跳可为家属保留一线希望,而这种希望有助于维持患者周围的社会关系。同时在中国,家属常认为脑死亡患者的思维仍存在,不愿将其思维与身体分离^[34],这样的观念让患者家属更加难以接受脑死亡患者生命装置的撤除,也为器官捐赠带来了难题。

综上所述,脑死亡患者以及无反应觉醒综合征患者的差别可以在行为学、影像学等多个方面体现,正确运用诊断测试及辅助手段可对两者进行有效地区分。但由于患者病情的特殊性,临床上对于该类患者仍缺乏高效快速准确的诊断方法,各国之间的诊断标准也存在细微差异,这可能是由各个国家之间的发展水平、人民的文化程度等多种因素造成的。如何快速准确地将两者区分以及统一各国之间的标准仍是亟待解决的一项难题。此外,推进制定脑死亡及无反应觉醒综合征患者的立法或规则可以帮助现代社会更加充分合理地利用医疗资源,也为器官移植提供捷径。但基于伦理争议和文化背景的考虑,此类规则的制定及推行往往需要社会各界的共同努力。

- 2009, 60: 381-392.
- [2] WIJDICKS E F M. How Harvard defined irreversible coma [J]. *Neurocrit Care*, 2018, 29(1): 136-141.
- [3] Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom. Diagnosis of brain death [J]. *Br Med J*, 1976, 2: 1187-1188.
- [4] BARON L, SHERMIE S, TEITELBAUM J, *et al.* Brief review: history, concept and controversies in the neurological determination of death [J]. *Can J Anaesth*, 2006, 53(6): 602-608.
- [5] WIJDICKS E F. Determining brain death [J]. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology*, 2015, 21(5): 1411-1424.
- [6] CHUA H C, KWEK T K, MORIHARA H, *et al.* Brain death: the Asian perspective [J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(2): 152-161.
- [7] DING Z Y, ZHANG Q, WU J W, *et al.* A comparison of brain death criteria between China and the United States [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(21): 2896-2901.
- [8] CITERIO G, MURPHY P G. Brain death: the European perspective [J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(2): 139-144.
- [9] 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 脑死亡判定标准(成人)(修订稿) [J]. *实用器官移植电子杂志*, 2014, 2(1): 1.
- [10] ORBAN J C, FERRET E, JAMBOU P, *et al.* Confirmation of brain death diagnosis: a study on French practice [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2015, 34(3): 145-150.
- [11] LAUREYS S, CELESIA G G, COHADON F, *et al.* Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome [J]. *BMC Med*, 2010, 8: 68.
- [12] SLOMINE B S, SUSKAUER S J, NICHOLSON R, *et al.* Preliminary validation of the coma recovery scale for pediatrics in typically developing young children [J]. *Brain Inj*, 2019, 28: 1-6.
- [13] IAZEVA E G, LEGOSTAEVA L A, ZIMIN A A, *et al.* A Russian validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) [J]. *Brain Inj*, 2018, 2: 1-8.
- [14] CORTESE M D, RIGANELLO F, ARCURI F, *et al.* Coma recovery scaler: variability in the disorder of consciousness [J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 186.
- [15] CAVALIERE C, KANDEEPAN S, AIELLO M, *et al.* Multimodal neuroimaging approach to variability of functional connectivity in disorders of consciousness: a PET/MRI pilot study [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 861.
- [16] MAKI-MARTTUNEN V, CASTRO M, OLMOS L, *et al.* Modulation of the default-mode network and the attentional network by self-referential processes in patients with disorder of consciousness [J]. *Neuropsychologia*, 2016, 82: 149-160.
- [17] ANON. Disorders of consciousness: ethical issues of diagnosis, treatment, and prognostication [J]. *Semin Neurol*, 2018, 38(5): 548-554.
- 2005, 118(3): 311-314.
- [19] NARO A, LEO A, BRAMANTI P, *et al.* Moving toward conscious pain processing detection in chronic disorders of consciousness: anterior cingulate cortex neuromodulation [J]. *J Pain*, 2015, 16(10): 1022-1031.
- [20] SAPOSNIK G, BUERI J, MAURINO J, *et al.* Spontaneous and reflex movements in brain death [J]. *Neurology*, 2000, 54: 221-223.
- [21] LAUREYS S, OWEN A M, SCHIFF N D. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(9): 537-546.
- [22] CONRAD G R, SINHA P. Scintigraphy as a confirmatory test of brain death [J]. *Semin Nucl Med*, 2003, 33(4): 312-323.
- [23] SCHIFF N D, RIBARY U, MORENO D R, *et al.* Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain [J]. *Brain*, 2002, 125: 1210-1234.
- [24] AGARDH CD, ROSÉN I, RYDING E. Persistent vegetative state with high Cerebral blood flow following profound hypoglycemia [J]. *Ann Neurol*, 1983, 14: 482-486.
- [25] LAUREYS S, FAYMONVILLE M E, MOONEN G, *et al.* PET scanning and neuronal loss in acute vegetative state [J]. *Lancet*, 2000, 355: 1825-1826.
- [26] Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state [J]. *New England Journal of Medicine*, 1994, 330(21): 1499-1508.
- [27] MACHADO-CURBELO C, ROMÁN-MURGA J M. Usefulness of multimodal evoked potentials and the electroretinogram in the early diagnosis of brain death [J]. *Rev Neurol*, 1998 27(159): 809-817.
- [28] MACHADO C. Evoked potentials in brain death [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115(1): 238-239.
- [29] MACHADO C. Multimodality evoked potentials and electroretinography in a test battery for an early diagnosis of brain death [J]. *J Neurosurg Sci*, 1993, 37(3): 125-131.
- [30] WELSCHHOLD S, BOOR S, REULAND K, *et al.* Technical aids in the diagnosis of brain death: a comparison of SEP, AEP, EEG, TCD and CT angiography [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109(39): 624-630.
- [31] SZURHAJ W, LAMBLIN M D, KAMINSKA A, *et al.* EEG guidelines in the diagnosis of brain death [J]. *Neurophysiol Clin*, 2015, 45(1): 97-104.
- [32] YANG Q, MILLER G. East-West differences in perception of brain death. Review of history, current understandings, and directions for future research [J]. *J Bioeth Inq*, 2015, 12(2): 211-225.
- [33] 欧阳康. “脑死亡”的价值与挑战 [J]. *华中科技大学学报(社会科学版)*, 2004, 18(1): 54-58.