

关于脑死亡临床诊断标准的刍议

张天锡

继 1959 年法国神经外科医师 Mollaret 和 Goulon^[1] 对严重脑外伤呼吸停止状态提出“超昏迷”的新概念和 1968 年美国哈佛大学医学院首先提出“脑死亡”命名以来^[2], 迄今为止, 世界上已有 80 多个国家以及我国港、台地区颁布了脑死亡法并按脑死亡的临床诊断标准执行。在此期间, 对“脑死亡”的定义曾存在两种不同观点: 脑干死亡和全脑死亡。其实两者并不矛盾, 因脑死亡是一个渐进过程, 颅内神经元并非同时步入死亡, 其先后顺序为脑干-大脑皮质-海马-下丘脑。脑干死亡是脑死亡的基本条件, 故也可以代表脑死亡。不过当前国际上对“脑死亡”定义的共识是^[3]: “脑死亡”系指枕骨大孔以上颅腔内(包括颈髓 1)全部神经元功能的永久性丧失。遗憾的是, 目前各国对脑死亡的临床诊断指标尚缺乏统一的标准, 需要进一步取得共识。笔者根据近年来个人在脑死亡临床诊断工作中的经验体会, 提出脑死亡临床诊断指标标准的刍议如下。

在脑功能衰竭抢救过程中, 拟诊脑死亡之前, 首先必须维持病人正常的体温、呼吸、心率、血压、出入水量、水电解质和酸碱平衡、血气水平等; 其次检测中枢抑制剂(镇定剂、巴比妥类安眠药、镇痛剂、麻醉剂), 神经肌肉阻断剂、乙醇中毒、尿中毒、药物中毒、内分泌代谢障碍(甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退、尿崩症等), 分别予以排除或纠正, 然后进行“脑死亡”的诊断进程, 始能避免误判。

一、“脑死亡”的主要临床表现: 深昏迷、自主呼吸停止、脑干反射全部消失

(一) 深昏迷

意识丧失, 深、浅反射消失, 痛觉反应消失, 吞咽、咳嗽等反射消失。

(二) 自主呼吸停止

确诊自主呼吸完全停止是诊断脑死亡的关键辅助检测手段。但必须排除人工过度换气下自主呼吸被抑制的假象。动脉血二氧化碳分压(PaCO_2)正常

值为 40 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 动脉血氧分压 (PaO_2) 为 100 mm Hg。延髓呼吸中枢受 PaCO_2 的调控: PaCO_2 值上升时兴奋延髓, 下降时则抑制。当 PaCO_2 降至 40 mm Hg 以下时, 延髓呼吸中枢即被完全抑制。在人工辅助呼吸时, 容易造成人工过度换气而致 $\text{PaCO}_2 < 40$ mm Hg, 从而造成患者原本尚存的微弱自主呼吸被抑制而完全停止的假象, 导致脑死亡的误判误诊。故确诊脑死亡之前必须进行呼吸暂停试验, 以资鉴别。但文献中迄今对此试验尚无统一规范操作方式。笔者推荐的一种“呼吸暂停试验”操作规程可供今后临床诊断参考选用^[3]。

(三) 脑干反射全部消失^[4]

1. 中脑: (1) 瞳孔对光反射; (2) 垂直性眼前庭反射或垂直性眼头运动反射, 亦称玩偶眼运动。

2. 桥脑: 上桥脑: (1) 角膜反射; (2) 嚼肌反射; 下桥脑: 水平性眼前庭反射或水平性眼头运动反射。

3. 延脑: 眼心反射。在眼心反射检查时, 应进行一次阿托品试验^[5]: 阿托品试验历来被视为是确诊脑死亡的必要辅助检查方法之一。阿托品是一种乙酰胆碱选择性竞争拮抗剂, 吸收迅速, 能通过血脑屏障。静脉注射后 2 min 即起效, 8 min 达峰值。较大剂量 (1 ~ 2 mg) 能够轻度兴奋延髓和大脑, 解除迷走神经对心脏的抑制作用, 使心率加快。在注射前后测定心率进行比较, 如延髓功能尚存, 静脉注射阿托品 1 mg 后心率较注射前增快 5 次/min 以上^[3]。如注射阿托品后心率无变化, 提示延髓功能业已衰竭。脑干死亡时, 脑干神经元从中脑、桥脑、延髓自上而下先后相继死亡。故阿托品试验(一)表示延髓死亡, 亦即代表脑干完全死亡。

二、“脑死亡”的主要辅助检查

1. 脑电图(EEG): 呈平直线, 但需注意假象: (1) EEG 平直线可见于新生儿和出生 3 个月内的婴儿; (2) EEG 平直线亦可见于溺水、缺血、低温、脑炎、代谢性疾病、心脏直视手术停搏、药物中毒(巴比妥、安眠药、新安眠药、苯二氮、二氟乙烷、安定

2. 动态脑电图(EEG Holter)^[3]:能在 24 h 之内连续动态观测脑电活动。笔者在动态脑电图检测中发现,在临床诊断脑死亡之后,脑电活动仍继续存在的时限久暂不一:5 例中,最短 17 h,其次分别为 22、23、40 h,最长 120 h,最后才出现 EEG 平直线。提示动态脑电图在精确判定脑死亡发生的时间上比普通 EEG 检测具有非常明显的优越性。既可弥补 EEG 之不足,又可成为法医学上的重要客观依据。

3. 诱发电位^[6]:脑干诱发电位(BAEP)和体感诱发电位(SEP)能直接反映脑干功能状态,如能进行床旁检测更优于 EEG。EEG、BAEP、SEP 等检测,必须每 6~12 h 重复 1 次,以防误差。

4. 经颅多普勒(TCD)^[7]:TCD 床旁检测显示颅底来回震荡波,能早期提示颅内压> 血压,血流不能入颅迹象,比 EEG 平直线能更早确诊脑死亡。

5. 血气分析:在脑死亡诊断过程中随时检测血气水平,保持在正常值状态(PaO₂ 100 mm Hg, PaCO₂ 40 mm Hg)是必要的条件^[3]。

6. 其他辅助检查:凡必须搬运病人进行检查的一些措施,诸如 CT、磁共振、数字减影血管造影术、单光子发射计算机体层摄影术、正电子发射体层摄影术等均不宜列入诊断脑死亡的必需辅助检查。

四、脑死亡临床诊断过程中的注意事项^[8]

1. 脑死亡与去大脑强直:去大脑强直(decerebrate state)见于原发性或继发性脑干损伤,其时脑干神经元受损但未完全衰竭,病人出现昏迷、自主呼吸存在,伴四肢强直性发作、肌张力增高、上肢伸直后旋,下肢伸直,甚至角弓反张。这类典型临床表现与脑死亡时呼吸停止、脑干反射全部消失的表现易于鉴别。

2. 脑死亡与去大脑皮质状态(decorticate state):严重脑外伤后康复期中会出现“睁眼昏迷”状态。其时病人呼吸自如,貌似清醒,能睁眼,自发眼球游动,喂食时能吞咽进食,昼夜有苏醒-睡眠周期,但对周围事物了无认知,故被称为植物状态(vegetable state)。植物状态有一时性、持续性、永久性之分。凡昏迷 1 个月以上称为一时性,逾 3 个月者属持续性(persistent vegetable state, PVS),持续时间短则半年一载、长则数年不等。PVS 系由于大脑皮质神经元广泛坏死所致,故被称为去大脑皮质状态。单纯 PVS 时脑干反射完全正常。PVS 亦可同时伴有程度不等的脑干损伤。个别 PVS 病人伴

上每被混淆,应仔细鉴别。

3. 脑死亡与闭锁综合征:闭锁综合征(locked-in syndrome)系脑干腹侧的皮质脑干束和皮质脊髓束受损所致。病人全部运动功能丧失,生活不能自理,但意识存在,模拟昏迷状态,能睁眼应答,感受和认识正常。EEG 呈基本节律。BAEP 和 SEP 正常此症与脑死亡表现大相径庭,不可混淆,宜细分辨。

4. 脑死亡与下丘脑损害:脑死亡时下丘脑体温调节中枢功能衰竭,病人体温随周围环境上下波动,一般呈低体温状态。故在确诊脑死亡之前,必须调节体温至正常水平,以排除其他可能的假象。届时,可进行一次寒颤反应试验:将少量乙醚滴于病人脐孔周围皮肤上,如病人出现寒颤反应,提示下丘脑功能尚未完全衰竭,脑死亡的诊断不能成立。故寒颤反应消失可被视为脑死亡的临床最后迹象。

5. 一切反射消失问题:脑血流停止颅内神经元全部死亡之际,在人工维持心、肺功能条件下,脊髓血供仍得到保证,脊髓神经元继续存活。脑死亡发生之后会出现脊髓休克期 1~2 d,届时脊髓反射全部消失。休克期以后,脊髓反射可再现^[9]。脑死亡后 5~10 d,脊髓反射会频繁出现,约迟至 2 周左右全部反射才会消失。值此期间,一般上肢以下反射存在时间较长,反射出现频率多少顺序为:上肢或下肢深腱反射,腹壁浅反射、跖反射、下肢屈曲防御反射、上肢伸直旋前反射、头前屈反射、颈以下痛刺激反应等。故在脑死亡病人进行痛刺激检查时,应限于脸面部。有鉴于此,“一切反射消失”一项不宜列入脑死亡的临床诊断标准之一,以防误判。

6. 瞳孔散大问题^[3,4]:对瞳孔散大列为脑死亡的诊断标准之一殊多争议。动眼神经起源于中脑,当其受损时瞳孔对光反射消失,瞳孔固定,已属定论。但瞳孔大小如何,意见分歧。大量临床观测报道中,瞳孔呈中等大小者为数不少^[3]。事实上,脑干死亡过程中,如损害首发于中脑时出现双瞳散大(直径> 4 mm),而损害首发于桥脑时则出现双瞳缩小。至于瞳孔大小不等者亦时有所见。故瞳孔对光反射消失和瞳孔固定作为脑死亡诊断标准之一已被公认,而双瞳散大则不宜列入。

参 考 文 献

- 1 Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir). Rev Neurol, 1959; 101: 3-15.
- 2 Ad Hoc committee of the Harvard Medical school to examine the definition of brain death. definition of irreversible coma. JAMA

医学杂志, 2004, 84: 15-18.

- 4 张天锡. 脑死亡研究进展. 临床神经外科医学, 2001, 3: 97-101.
- 5 盛慧珠, 史以珏, 蒋健, 等. 阿托品试验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.
- 6 任本, 魏树华, 冯祖荫, 等. 脑诱发电位诊断脑死亡临床探讨. 中华神经外科杂志, 1988, 4: 36-40.
- 7 张天锡. 脑死亡. 见: 张天锡, 主编. 神经外科基础与临床. 上海: 百家出版社, 1991. 247-249.

- 8 张天锡. 对脑死亡诊断标准的认识. 中华神经外科疾病研究杂志, 2003, 2: 97-99.
- 9 Bohatyrewicz R, Kojder I, Krawczyk L et al. Spinal reflexes in the determination of brain death. Neurol Neurochir Pol, 1997, 31: 281-285.

(收稿日期: 2004-02-02)

(本文编辑: 丁云秋)

·病例报告·

甲硝唑中毒致多器官功能障碍综合征一例

夏永庆 余成敏 张海鹰 谢永琼

患者女, 36 岁。口服甲硝唑 42 片(0.2 g/片), 服药后饮酒约 1 两(50 g)。10 小时后出现呕吐咖啡样胃内容物, 并感头昏、四肢关节胀痛, 在当地卫生院对症治疗 3 d, 出现视物不清, 皮肤黄染, 尿呈浓茶色, 继之意识障碍, 转来我院, 于 2001 年 1 月 17 日 21:30 收住我科。既往身体健康。无其他药物接触史。查体: 血压 113/63 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。浅昏迷, 全身皮肤及巩膜中度黄染, 颈软, 心肺正常。腹平软, 肝脾未触及, 腹水征阴性, 双侧病理征阴性。实验室检查 血象 RBC $3.6 \times 10^{12}/L$, WBC $14.1 \times 10^9/L$, Hb 109 g/L, 血小板 $139 \times 10^9/L$ 。尿常规: 潜血(+++)。肝功能: 总蛋白 55.7 g/L, 白蛋白 33.9 g/L, 球蛋白 21.8 g/L, 总胆红素 $350.4 \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 $79.5 \mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 $271 \mu\text{mol/L}$, ALT 2904 U/L, AST 591 U/L, 乳酸脱氢酶 276 U/L, 肌酸激酶 332 U/L。肾功能正常。入院诊断: 急性甲硝唑中毒, 中毒性肝病, 肝性脑病, 上消化道出血。给予保肝、脱水降颅压及对症支持治疗, 次日复查肝功能: 总胆红素 $376 \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 $109.8 \mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 $266.2 \mu\text{mol/L}$, ALT 1014 U/L, AST 195 U/L。患者病情加重, 昏迷加深, 高热 $T 39.5^\circ\text{C}$ 。尿少, 黄疸较前加深, 呼吸浅慢, 口腔内吸出大量血性分泌物, 给气管插管机械通气, 继续保肝并抗感染、神经营养药治疗无好转, 第 3 天患者血压下降, 皮肤散在淤斑, 无尿, 复查血象: RBC $2.6 \times 10^{12}/L$, WBC $14.7 \times 10^9/L$, Hb 80 g/L, 血小板 $86 \times 10^9/L$ 。部分凝血活酶时间 73.6 s, 血浆凝血酶时间 48.7 s, 血浆凝血酶原时间 58.2 s, 血浆凝血酶原时间比值 4.65, 国际标准化比值 5.68, 血浆纤维蛋白原降解产物含量 $> 5 \text{ mg/L}$, 血浆 D-二聚体 $> 0.5 \text{ mg/L}$, 血浆硫酸鱼精蛋白副凝试验阳性。尿常规: 红细胞

(+), 潜血(+++)。复查肝功能: 总胆红素 $371.7 \mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 $129.7 \mu\text{mol/L}$, 间接胆红素 $242 \mu\text{mol/L}$, ALT 621 U/L, AST 75 U/L。肾功能: 肌酐 $202.5 \mu\text{mol/L}$, 尿素氮 7.5 mmol/L 。经输血、扩容、保肝肾等治疗无效, 患者于 1 月 20 日死于多器官功能障碍综合征(MODS)。

讨论 甲硝唑口服后吸收迅速、完全, 主要在肝内代谢, 代谢途径为侧链氧化和缀合, 2~3 h 后达到有效血浓度, 且可维持 12 h, 血浆半衰期为 8 h, 70% 药物以原形由肾脏排出。故甲硝唑中毒主要对肝肾损害, 有文献报道甲硝唑中毒可引起肝坏死和肾功能不全^[1,2], 但其中毒引起 MODS 罕见报道。本例既往身体健康, 无其他药物接触史, 治疗中输血无溶血表现。甲硝唑中毒致 MODS 说明其大剂量中毒不良反应非常严重, 应对其加以重视。该患者一次性服药量达 8.4 g, 超过常规一次服药量 20 倍, 服药后就诊不及时, 未能给予及时彻底洗胃, 并及时行血液净化治疗可能减轻其对各脏器的损害, 避免 MODS 发生。因此, 对甲硝唑中毒, 临床上应迅速采取积极抢救措施, 防止严重不良反应的发生。

参 考 文 献

- 1 刘锡国, 王琳. 甲硝唑中毒致肝坏死一例. 中华消化杂志, 1999, 19: 255.
- 2 王振锋, 杨立华, 谭让科. 甲硝唑中毒致急性肾功能不全、肝脏损害一例. 中国社区医师, 2002, 16: 40-41.

(收稿日期: 2003-09-28)

(本文编辑: 李敬东)

作者单位: 675000 云南省楚雄彝族自治州人民医院急诊科

通信作者: 夏永庆, Email: yncxxyq@mail.china.com