

脑死亡的研究及进展

Research Development on Brain Death

李春盛 (首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科 100020)

LI Chun-sheng



李春盛(1952-),男,主任医师,教授。长期从事急诊医学临床科研、教学与管理工作。现任中华医学会急诊分会常委兼学术秘书、全国复苏专业组组长。

1 脑死亡的概念

哈佛大学:脑死亡是包括脑干在内的全脑机能丧失的不可逆转的状态。

第八界国际脑波临床神经生理学会(1973):脑死亡是包括小脑、脑干、直至第一延髓的全脑机能的不可逆转的丧失。尽管脑死亡患者的其他脏器机能尚可以人工呼吸、药物治疗、输液、电解质补充而得以维持,但这种状态不能持续长久,一般脑机能丧失后1~5日内,心脏跳动也随之停止。

英国仍以脑干死亡(Brain Stem Death)作为脑死亡的概念。因为脑干机能一旦永久性丧失即使人工呼吸和其他疗法来维持生命,一般在1~2周内,也必然会引起心跳停止。

北欧各国把脑死亡作为经常所见到的脑循环终止所引起的特异病态,因而把脑死亡称为全脑梗死(Total Brain Infarction)。

2 易于混淆的术语

大脑死亡(Cerebral Death):指大脑半球的死亡。皮质死亡(Cortical Death):是意味着大脑皮质的死亡。不可逆昏迷(Irreversible Coma):尽管是不可康复的昏睡状态,但仍保持呼吸和脑干的其它功能维持基本生命机能。植物状态(Persistent Vegetative State):(1)自己不能移动;(2)不能进食;(3)大小便失禁;(4)眼视物不能识别;(5)对生命不能思维;(6)发音无语言意义。具备6条,经治疗连续3个月以上无效果者。

3 各国脑死亡诊断标准

3.1 哈佛标准(1968):(1)无感受性及无反应

性;(2)无运动或呼吸;(3)无反射;(4)脑电图平直。以上4项检查应在24小时后重复,且无变化。

3.2 美国明尼苏达标准:(1)查明为不可逆性颅内病变;(2)排除代谢性因素;(3)无自主运动;(4)呼吸暂停(4分钟);(5)脑干反射消失:瞳孔、角膜、睫状脊髓、前庭眼、眼头、作呕;(6)全部所见12小时无变化。

3.3 英国法典:(1)深昏迷:无抑制药、无低温、无可治性代谢或内分泌疾病;(2)自主呼吸不足或缺乏:排除肌肉松弛剂或抑制剂;(3)原因明确:病变由不可治的器质性脑损害所致;(4)诊断性检查:瞳孔对光反应消失;角膜反射消失;前庭眼反射消失;刺激任何部位均不引起神经的运动反应;无作呕或气管吸引反射;关闭呼吸机后及 PaCO_2 增高超过阈值(50 mmHg)仍无呼吸运动。

3.4 美国协作研究标准(1977):(1)基本前提条件—完成全部必要的治疗措施;(2)无反应性昏迷;(3)呼吸暂停;(4)头部反射消失,瞳孔散大、固定;(5)等电位脑电图;(6)上述表现持续30分钟至1小时,昏迷开始及呼吸暂停后6小时;(7)可任选一种证明脑循环停止的试验。

3.5 美国总统委员会(1981):(1)无感受性及无反应性;(2)脑干功能消失:瞳孔、角膜、眼头、眼前庭、口咽反射消失;(3)呼吸暂停, $\text{PaCO}_2 > 60$ mmHg;(4)无异常姿势或病性发作;(5)病因明确且为不可逆性,排除可逆性情况(镇静作用、低温、休克及神经肌肉阻滞);(6)观察时间根据临床判断;(7)当脑干反射无

法检查、病因不十分肯定或为了缩短观察时间时可应用脑血流检查。

3.6 美国神经病学会准则（1995）：（1）前提条件：昏迷原因明确，排除水电解质紊乱、药物中毒及低温。（2）临床表现：昏迷，对疼痛刺激无运动反应。脑干反射消失：瞳孔、眼头、眼前庭、角膜、下颌、咽及气管反射消失。呼吸暂停、呼吸暂停试验阳性， PaCO_2 60 mmHg或超过基线20 mmHg。（3）证实性实验室检查：常规血管造影、脑电图、经颅多普勒、 $^{99\text{mTc}}$ HMPAO、体感诱发电位。上述检查并非必需，仅在临床检查不能可靠评价时选择进行。（4）建议6小时后（或任意确定时间）复查。

3.7 英国皇家医学会标准（1995）：（1）有原因明确的不可逆性脑损伤。（2）深昏迷：无抑制性药物；排除原发性低温；排除可逆性代谢及内分泌疾病。（3）自主呼吸不足或停止，依靠呼吸机维持。

3.8 加拿大神经危急病医疗组准则（2000）：（1）病因明确；（2）无潜在可逆性因素；（3）昏迷，对刺激无反应；（4）脑干反射消失；（5）呼吸暂停；（6）适当时间间隔复查；（7）无其他混淆因素；（8）当临床检查不可靠时，可行脑血流检查以证明脑无灌注。

3.9 德国标准（2000）：（1）中枢神经系统病变明确包括直接（原发性）脑损伤（如脑出血、严重脑外伤及脑瘤）及间接（继发性）脑损伤（如心肺复苏后脑缺氧）；（2）昏迷；（3）脑干反射消失；（4）呼吸暂停；（5）原发性脑损伤病人应观察>12小时，继发性损伤>72小时后复查；（6）脑电无活动至少30分钟或TCD、同位素血管造影等确诊试验并非必需，但一旦阳性，临床复查就不必要。

3.10 美国儿童脑死亡判定准则（1987）：（1）病史：判定原因，排除可逆性情况；（2）体格检查标准：昏迷及呼吸暂停。脑干反射消失：A瞳孔正中位或完全散大；B眼头反射（玩偶眼）及前

庭眼反射（温度刺激）消失；C眼球肌肉运动，角膜、作呕、咳嗽、吸吮及撅嘴反射消失；D呼吸暂停试验无呼吸活动。无低温或高温。肌张力松弛，无自主或诱发性活动，脊髓性活动除外。在规定观察期间上述脑死亡表现保持不变。（3）观察时间根据年龄确定：7天~2月：两次检查及EEGS间隔48小时；2月~1岁：两次检查及EEGS间隔24小时，或初次EEG为脑电静息同时放射核素血管造影无脑血流；1岁以上：两次检查间隔12~24小时，EEG与同位素血管造影可任选。

4 脑死亡的诊断

脑死亡诊断的先决条件：美国神经病学会规定昏迷的原因必须明确，排除一切可逆性昏迷的原因：（1）低温；（2）中毒；（3）神经肌肉阻滞剂；（4）安眠药；（5）严重电解质紊乱；（6）严重酸碱平衡紊乱；（7）内分泌危象。

5 脑死亡病因

日本大阪府立医院1982~1992年294例脑死亡之分析：脑外伤170例（57.8%）；脑血管病72例（24.5%）；复苏后脑病28例（9.5%）；其他（肝、肾功能衰竭、败血症、中毒、窒息、脂肪栓塞等）24例（8.16%）。

易误认为假死状态的原因为AEIOU：A-Asphyxia，窒息；Alcohol，酒精；E—Electricity，电击；I—Intoxication，中毒；O—Opium，鸦片；U—Uremia，尿毒症。

6 脑死亡的临床诊断有关问题

深昏迷通常无肢体自主活动，但由于脊髓尚未死

表1 格拉斯哥昏迷等级

E 睁眼	M 运动反应	V 语言性反应
4 自然睁眼	6 可以听从命令	5 可以认清事物
3 可以讲话	5 运动反应局限	4 处于错乱状态
2 有疼痛或	4 逃避屈曲收缩	3 反应多不适当
1 毫无感觉	3 机体异常屈曲	2 对事不能理解

亡，反射活动仍可存在，极易误认为病人尚未脑死亡。关于昏迷：Glasgow昏迷等级之分：见表1。

脑死亡病人可以出现多种自主性及反射性活动：38例符合脑死亡标准，15例有自主性反射性活动：手指跳动、波动性足趾屈曲、Larzarus征（典型表现为双上肢肘部屈曲，两肩内收，双臂上举，双手呈张力失调性姿势，双手交叉旋前-伸展反射），Ivan报道52例脑死亡之患者，发现深反射者35%，足底反射35%，腹壁反射40%，Splittle报告235例脑死亡的278次检查中发现脊髓反射和脊髓自主运动者42次。

6.1 关于脑干反射问题

上升性网状激活系统与意识有关，与呼吸、循环相关的中枢及许多颅神经，其功能丧失造成深昏迷及呼吸心跳停止。确定脑干功能丧失是通过脑干的各种反射丧失未证实。脑干包括：中脑、桥脑、延髓三部分，三种反射必须全部丧失，脑干死亡的诊断才能确立。

脑干反射是脑死亡的关键性检查，其代表性项目：如瞳孔反射、角膜反射、前庭眼反射（温度试验）、咳嗽反射、阿托品试验，不仅简单易行，且结果可靠。

6.2 瞳孔反射：用微光照射瞳孔，双侧均无对光反应，脑死亡时多数瞳孔扩大（直径4~6 mm），少数达9 mm。许多药物可以影响瞳孔大小，如阿托品，但不影响对光反应，少数脑死亡病人瞳孔较小，眼部外伤及用药可能影响对光反应。

6.3 角膜反射：用棉花纤维轻触角膜边缘以引起双眼闭合，脑死亡时此反射消失，切勿反复频繁多次用力接触角膜中心，以免引起角膜损伤。

6.4 前庭眼球反射：先将头部抬高30°，将0~4℃冰水15~50 ml注入一侧外耳道，正常时会发生眼球震颤，快相朝向注水侧，如注水后1~3分钟无反应，表示前庭眼球反射消失。试验前应检查鼓膜有无破损，外耳道有无血块或耵聍，头面部外伤可造成眼睑及球结膜水肿，影响眼球运动。

6.5 咳嗽反射：将鼻导管插入气管插管的深部反复用吸引器吸引，可引起咳嗽反射，脑死亡者此反射消失，切勿将鼻导管上下来回抽动，以免损伤器官黏膜。

6.6 阿托品试验：静脉注射阿托品1~2 mg，在5~10分钟内，心率无变化（增加少于5次），即为试验阴性，证实为脑死亡。

6.7 关于呼吸暂停试验：呼吸暂停试验是脑死亡诊断中至关重要的检查，只有试验后 PaCO_2 60 mmHg，或超过基线值20 mmHg时才能确定为呼吸暂停试验阳性，说明延髓的呼吸中枢即使在最大的 PaCO_2 刺激下仍不能产生呼吸运动，就可以诊断为脑死亡。

为了最大程度地刺激延髓呼吸中枢，应加快 PaCO_2 提高速度，缓慢提高不能有效地刺激呼吸中枢，Benzel等发现试验前 $\text{PaCO}_2 < 30$ mmHg者，呼吸暂停试验后达到60 mmHg所需时间平均11分钟，基础 PaCO_2 在30~40 mmHg者需5.5分钟，基础 PaCO_2 在40~45 mmHg者需 4.67 ± 2.66 分钟，46~51者仅需 3.9 ± 3.76 分钟。

呼吸暂停试验：（1）连接脉搏测氧仪，然后切断呼吸机。（2）将鼻导管通过气管插至剑突水平，输100%氧6 L/min。（3）密切观察腹部及胸部有无呼吸运动，如无呼吸运动可进入下一步。（4）8分钟后再测 PaCO_2 ，并连接呼吸机。（5）若 PaCO_2 60 mmHg或超过基础水平20 mmHg，即又认为呼吸暂停试验阳性，确诊为脑死亡。

6.8 脑死亡的确诊试验

检查脑电活动试验：（1）脑电图（EEG）；（2）诱发电位（包括体感诱发电位SEP，听觉诱发电位BAEP，视觉诱发电位VEP）；（3）检查脑血流的试验：脑血管造影（常规脑血管造影，数字减影血管造影DSA及同位素血管造影）；放射核素检查；经颅多普勒超声检查（TCD）。

6.8.1 脑电图（EEG）：（1）头皮电极不少于8个；（2）电极间阻抗应在100~1 000 W之间；（3）电极间距离不少于10 cm；（4）灵敏度应增

大到2 mv30分钟；（5）高频滤波不低于30 Hz，低频滤波不超过1 Hz；（6）对强烈体感或视听刺激脑电图无反应。

6.8.2 体感诱发电位（SEP）：（1）应测定双侧正中神经的体感诱发电位。（2）SEP异常显示为P14以上波形消失，应重点关注N18，N18消失是脑死亡的可靠指标。

6.8.3 经颅多普勒超声检查（TCD）：（1）应测定双侧超声波，包括大脑中动脉及基底动脉。（2）颞部探头置于颞骨，椎基底动脉应通过枕下经颅高检查。（3）TCD异常早期应包括收缩/舒张期交替血流及收缩期小的尖峰状改变，晚期信号消失。

7 脑死亡观察时间（常人）

至少观察12小时无变化，方可确认为脑死亡。

8 持续性植物状态与脑死亡

持续性植物状态（PVS）与脑死亡是两种不同的意识障碍，两者都是现代科学发展的产物，许多严重外伤的病人，在先进的急救及监护技术支持下，得以从死亡线上抢救过来，其结果为PVS或脑死亡。1990年美国1.5~2万例PVS，脑死亡1.25~2.7万/年。

8.1 PVS与脑死亡相似之处：（1）二者均由昏迷演变而来；（2）两者的病因相似；（3）两者均有认知功能障碍；（4）两者都必须依靠外界的支持才能维持生命；（5）两者均准许终止一切生命支持疗法。

8.2 PVS与脑死亡的不同

8.2.1 病理与发病机制不同

8.2.1.1 PVS的病理及发病机制：（1）大脑皮质弥漫性病变；（2）选择性丘脑坏死；（3）皮质下白质病变；（4）混合性病变。PVS的临床特征是：认知功能丧失和睡眠-醒觉周期存在。上述病理的改变表明，皮质及皮质下病变和丘脑病变均严重影响认知功能，但是醒觉系统存在着丘脑外两条通路，即使在丘脑通路发生阻断，上升的醒觉冲动

还可以通过丘脑外通路传入大脑。

8.2.1.2 脑死亡的病理及发病机制：脑死亡的病理改变涉及到全脑，大脑脑回复平，脑沟变浅或消失，大脑充血水肿，有明显梗死灶，白质、灰质分界不清，脑室周围水肿，发病机制：脑水肿和颅压增高，造成脑疝压迫脑干的呼吸中枢及上行激活系统导致呼吸衰竭及昏迷，另一方面高颅压超过脑灌注压，使脑内循环停止致死亡。

8.2.2 临床表现不同

8.2.2.1 PVS的临床表现：（1）睁眼昏迷；（2）睡眠-醒觉周期；（3）认知功能丧失；（4）不能理解表达语言；（5）无随意运动，脑干及丘脑下部功能基本正常。

8.2.2.2 脑死亡的临床表现：（1）深昏迷：无睁眼反应、运动反应、应答反应，GCS 3分；（2）脑干反射消失；（3）自主呼吸停止。

8.2.3 辅助诊断不同

8.2.3.1 脑电图（EEG）：PVS主要表现多数S或Q活动，少数d背景活动。脑死亡：主要表现为平直。

8.2.3.2 诱发电位（EP）：PVS的正中神经ESP表现为N20~N22及其波形消失。脑死亡：SEP N18全部消失。

8.2.3.3 脑血流（CBF）：PVS病人CBF均有降低，脑死亡无CBF。

8.2.4 预后不同

PVS与脑死亡的预后均不佳，但脑死亡等于死亡，而PVS并不等于死亡，部分PVS病人可能恢复意识。

[收稿日期：2006-03-02]

[本文编辑：马小静]

学习提纲

1. 脑死亡的临床诊断有关问题。
2. 了解脑死亡的实验室确诊检查。

试题

1. 简答哈佛大学关于脑死亡的概念。
2. 下述哪项不属于哈佛的脑死亡诊断标准()
 - A. 无感受性及无反应性
 - B. 无异常姿势或病性发作
 - C. 无运动或呼吸
 - D. 脑电图平直
3. 脑死亡的临床表现为_____、_____、_____。