

国外脑死亡研究近况

李舜伟 张国瑾

当前,我国正在讨论和制订“脑死亡法”,现将国外脑死亡研究近况介绍如下,以供参考。

一、脑死亡的概念

自从 1959 年法国 Mollaret 和 Goulon 以“深度昏迷”为名报道了 23 例病人,其临床表现完全符合于以后报道的脑死亡^[1],此后脑死亡的概念就逐渐为医学界、社会学界、乃至全社会所关注,但对脑死亡的概念学术界仍持不同看法。当前脑死亡概念主要有三种:

1. 全脑死亡(whole brain death): 1968 年,哈佛大学医学院首次提出脑死亡诊断标准时指出:“脑死亡是包括脑干在内的全脑功能丧失的不可逆状态”。近年来不少学者对“全脑功能丧失”的含义有异议,如: (1) Truog 等指出,脑死亡病人的全脑功能并非完全丧失,部分病人仍保留一些脑的内分泌功能。举例来说,垂体后叶分泌抗利尿激素,如果垂体后叶功能消失,会出现中枢性尿崩症。然而,脑死亡时中枢性尿崩症的发生率仅为 38% ~ 87%,可见相当一部分病人并无中枢性尿崩症表现,说明垂体后叶功能仍存在。(2) 从病理学角度分析,丘脑下部的神经细胞在脑死亡时仍保持完整的形态学特征。据统计,脑死亡后 24 ~ 48 h 内病理检查的 10 例中 8 例,48 ~ 72 h 内 7 例中 3 例,72 ~ 92 h 4 例中 2 例丘脑下部神经细胞具有生存能力。(3) 从半暗带的理论来分析,正常人平均脑血流量(rCBF)是 $40 \sim 60 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,当 rCBF 下降到 $18 \sim 20 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,脑电活动抑制,出现平直波,下降到 $15 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时体感诱发电位消失, Astrup 将这一阈值称为“大脑皮层活动衰竭”。当 rCBF 下降到 $10 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 或以下时,细胞内外离子梯度消失,称为“离子泵衰竭”,此时神经元细胞发生不可逆损害,最终死亡。介于这两个阈值之间的脑组织称为缺血半暗带。一般认为缺血半暗带的存在只能持续 3 ~ 6 h,称为时间窗,如果超过时间窗,则半暗带中心的神经元也将死亡。由此说明脑死亡是逐渐进行的,有一个过程。(4) 全脑死亡按哈佛标准是大脑死亡加上脑干死亡,哈佛诊断脑死亡时加上了脑电图呈平直线这一标准,实际上单纯根据脑电图平直并不能证明病人已经处于死亡。Pallis 在复习文献中 611 例脑死亡时发现 23% 仍有残余脑电活动。综上所述,哈佛提出的全脑死亡的概念有很多值得商榷之处。

2. 脑干死亡(brain stem death): 脑干死亡的概念是由英

国首先提出的。他们认为脑干是中枢神经至关重要的部位,脑干是意识的“开关”区域,又是心跳、呼吸中枢。一旦脑干损害,一切脑干反射和呼吸功能就会完全丧失,并且由于上升性网状激动系统的损害而导致大脑皮层意识和认知功能的丧失,引起全脑死亡。Pallis 认为在死亡的概念上脑死亡和脑干死亡是两个重要的里程碑^[2]。

英国的这一观点在美国也得到了认同。1971 年美国 Mohandas 等就认为脑干反射消失就可以诊断脑死亡; 2000 年 Wijdicks^[3] 又提出相同的观点。尽管如此,脑干死亡作为脑死亡的观点只有比利时、德国和我国台湾省同意,大多数国家和地区仍沿用哈佛标准或自订标准,他们认为脑干死亡是“正在走向死亡(dying)”,尚未达到全脑死亡。

3. 高级脑死亡(higher brain death): 由美国 Youngner 和 Bartlett 在 20 世纪 80 年代提出,他们认为人的生命活动有生物性的一面,也有社会性的一面,而人的社会性是与其它生物截然不同的,也是人所以能改造自然的基础。如果人丧失了社会性这种重要的功能,也就已经丧失了人的基本特征,所以提出当人的知觉和认知不可逆地丧失时就是死亡,称为高级脑死亡,而不论脑的某些部分还保留一定功能。这种观点在一定程度上混淆了脑死亡和植物状态,所以并不为大多数学者所接受。

二、脑死亡的判定

1. 判定脑死亡的先决条件: 判定脑死亡是十分严肃的过程,不允许有丝毫的差错,因此必须把类似脑死亡表现的一些情况排除在外。(1) 昏迷的原因必须明确。这一点十分重要,因为必须了解导致昏迷的原因有没有可逆的可能性。(2) 必须排除可能引起类似脑死亡的情况。有些情况临床表现很象脑死亡,但经过治疗是可逆的,就必须排除在外。现在比较明确的情况有: 低温、中毒、内分泌危象、严重的电解质或酸碱平衡紊乱等。

低温时($5 \sim 60^\circ\text{C}$)血液循环停止可长达 5 h 之久,病人呼吸和心跳均停止,瞳孔散大,对光反射消失,很像脑死亡,但若经过复温处理,可以逐渐恢复正常。

各种中枢抑制药物,如镇静安眠药、抗精神病药、肌松剂等,在过量应用时也可出现类似脑死亡的情况,但经过抢救可以复原,所以详细询问服药史至关重要。

2. 死亡的临床诊断标准: 从各国收集到的脑死亡诊断标准已不下数十种,如果把英国、美国、北欧、日本、WHO 的标准和我国的试行标准草案相比较,可以看出深昏迷、脑干

下,当病人陷入深昏迷状态时,肢体无自主活动,但脑死亡时,脊髓尚未完全死亡,所以可能出现脊髓的反射活动,此时必须正确鉴别这种活动是脑的自主性活动还是脊髓的反射性活动。Saposnik 等^[4]曾观察 38 例符合脑死亡的病例进行前瞻性观察,发现 15 例(39%)有反射性活动,如手指跳动、足趾阵发性屈曲、三屈反射等。Ivan 报告 52 例脑死亡病人有深反射者占 35%,阳性足趾反射 35%,腹壁反射 40%。我科观察 4 例脑死亡病人,有 2 例曾出现一过性 Babinski 征^[5]。因此,有脊髓反射性活动的病例不能排除脑死亡的诊断。(2)关于脑干反射:脑干是意识的“开关”系统,又是心跳、呼吸中枢,脑干功能丧失必然导致深昏迷和呼吸心跳停止,所以,测试各种脑干反射存在与否就能判定脑干功能是否丧失。脑干包括中脑、桥脑和延髓三部分,脑干功能丧失意味着脑干三部分的反射全部消失。目前世界各国都选择三部分中带有代表性的脑干反射来作为测试项目,一般都选择瞳孔对光反射、角膜反射、前庭-眼球反射、咳嗽反射和阿托品试验 5 项^[6]。瞳孔检查以对光反射为准,瞳孔大小不作为判断条件,因为脑死亡时瞳孔可以散大,也可以缩小或不等大。如瞳孔散大、固定再加上对光反射消失则更有利于脑死亡的判定。角膜反射消失是桥脑功能丧失的一个指标。前庭-眼球反射消失属于桥脑-中脑联合功能丧失,必须要做两侧,而且要有足够的观察时间。咳嗽反射可用气管吸引管刺激咽部而引出,如消失属于延髓功能丧失。阿托品试验是测试延髓心跳中枢功能的方法。用阿托品 1~2 mg 静脉注射,如果在 10 min 内心率无变化,说明延髓心跳中枢功能丧失。Huttemann 等^[7](2000 年)认为阿托品试验在判定脑死亡时价值肯定,敏感性为 100%,特异性为 98.6%。(3)关于无自主呼吸:无自主呼吸是判定脑死亡时最重要的体征,一般系因延髓呼吸中枢功能衰竭所致。判定无自主呼吸的方法是做呼吸暂停试验。呼吸暂停试验失败通常和中心体温 $< 36.5^{\circ}\text{C}$ 、收缩压 $< 90\text{ mmHg}$ 、血容量不足持续 6 h 以上、低氧血症 $\text{PaO}_2 < 200\text{ mmHg}$ 和 $\text{PaCO}_2 < 40\text{ mmHg}$ 等因素有关,所以在试验前必须立即纠正,等到纠正后才能进行。试验时停用呼吸机,将氧气导管插到隆突水平,输入 100%纯氧,6 L/min,如出现呼吸运动,应立即停止试验。如仍无呼吸运动,则在停机后 8 min 查动脉血气,如 $\text{PaCO}_2 \geq 60\text{ mmHg}$ 或超过基线水平 20 mmHg,说明呼吸暂停试验阳性,支持无自主呼吸^[8-10]。

3 脑死亡的实验室诊断标准:实验室诊断主要包括两大类,一类是脑电生理检查,另一类是脑血流检查。脑电生理检查有脑电图(EEG)和各种诱发电位,如听觉诱发电位(BAEP)和体感诱发电位(SEP);脑血流检查有经颅多普勒超声检查(TCD)、核素脑扫描[包括单光子发射 CT 扫描(SPECT)和正电子发射断层扫描(PET)]和脑血管造影。(1)脑电图(EEG):尽管 1968 年哈佛标准首次把脑电图呈平直线作为诊断脑死亡的标准之一,但是以后争论颇多。

有三种表现:①低波幅的 θ 波或 β 波,共 9 例;②睡眠样活动,共 2 例;③ α 样活动,1 例,最终全部死亡。作者认为尽管病人脑电活动仍存在,但脑干反射消失,无自主呼吸,最后都死亡,所以用脑电图来诊断脑死亡值得商榷。Pallid^[3]报告 147 例无脑干反射、无自主呼吸,但脑电图有电活动者全部死亡;但 16 例脑干反射存在、有自主呼吸,但脑电图呈平直线者无一例死亡,因此认为,脑电图对于脑死亡的诊断并非必需。我科观察 5 例持续性植物状态病例,1 例在心肺复苏后脑电图呈等电位,但 72 h 后脑电图逐渐出现孤立脑波;另 1 例为脑血管病后遗症,持续性植物状态,EEG 一直呈杂乱波率,但在死亡前 1 天 EEG 转为平直波。所以我们认为,EEG 对诊断脑死亡必须作长程观察,否则不易区别脑死亡还是植物状态^[5,12,13]。(2)诱发电位(EPs):听觉诱发电位(BAEP)诊断脑死亡的价值一直受到质疑,老年人听觉差者、耳聋者、颅脑外伤有颞骨岩部骨折者均会影响 BAEP 判断的正确性,所以,目前不作为诊断脑死亡的检查。体感诱发电位(SEP)主要观察 P14 有无消失。P14 是位于枕大孔缘上方对应的脑组织发放的电位,相当于延髓的位置。有人用鼻咽电极对昏迷病人和脑死亡病人分别作 SEP 检查,发现昏迷病人 P14 无一例消失,而脑死亡病人 100%消失,因此,特异性很高。我科对比 BAEP 和 SEP 对诊断脑死亡的价值,发现老年耳聋者 BAEP 可以消失,但并未陷入脑死亡;但 SEP 的 P14 消失者均陷入脑死亡,所以,SEP 的特异性确实比 BAEP 高^[13]。最近有人对 13 例昏迷病人作 N18 测定,结果 12 例仍存在;而 12 例脑死亡病人则 N18 均消失。N18 起源于延髓的楔状核,N18 消失证明延髓死亡,说明测定 N18 比 P14 更可靠^[14]。(3)经颅多普勒超声检查(TCD):1987 年 Ropper 首次用 TCD 观察脑死亡。1999 年 Hadani 等^[15]总结了文献中有关 TCD 诊断脑死亡的特异性和敏感性,结果特异性为 100%,敏感性为 91.3%~100%,说明其诊断价值肯定。TCD 在脑血流循环停止时的表现,第一阶段出现收缩期/舒张期交替血流;第二阶段收缩期呈小的尖峰状改变;第三阶段血流完全停止。我科对比脑死亡和植物状态的 TCD 改变,发现 6 例脑死亡的 TCD 变化为:3 例呈收缩期和舒张期交替血流,1 例为收缩期短小尖波样表现,另 2 例则无血流;而持续性植物状态 6 例则表现为血流速度明显降低,频谱相对正常。大脑中动脉和基底动脉的平均血流速度较正常同年龄组分别低 47.0% 和 22.3%,提示植物状态病人脑血流速度明显减慢,且以前循环为主。这些变化说明 TCD 可以用来鉴别脑死亡和植物状态^[16-18]。(4)其它脑血流的检查:常规的 4 条脑血管造影无脑血流灌注是脑死亡实验室检查的金标准,但搬动危重病人不易,操作本身有创伤性,造影剂对移植脏器可能有毒性作用使这种方法不易推广应用。核素脑扫描也有缺点:搬动危重病人不易、价格昂贵、后颅凹循环不能显示等限制了使用。

4 对判定脑死亡的意见:在这方面,多数国家的意见很

须由临床和实验室检查两方面来确诊,而实验室检查中选择以脑电图、EPs、TCD 和脑血管造影(CA)为最多,欧洲国家大多数持这种态度。Flowers 等^[19,20](2000)回顾密西西比大学放射科 71 例脑死亡病人,临床诊断完全符合,而且经过有经验的神经外科或神经内科医师签署完成。这 71 例病人全部做了核素脑扫描,除 1 例外,其它 70 例均无脑血流,而这一例在 24 h 后复查也无脑血流,所以说明了这 71 例脑死亡的临床诊断百分之百正确。

三、脑死亡的观察时间

脑死亡的观察时间世界各国差别很大,短的仅 2 h,长的达到 24~72 h。北欧采用脑血管造影方法,能迅速确诊脑死亡,所以,观察时间全世界最短。美国标准为 12~24 h,德国标准原发性脑损伤病人至少>12 h,继发性脑损伤>72 h。以上均为成人脑死亡的观察时间,也就是说,在这段观察时间中,必须把临床和实验室检查重复一遍,如果结果相同才能确定为脑死亡。至于儿童脑死亡的判定更为严格,目前美国学者 Wijidicks 提出观察时间,具体为:2 个月以下,48 h;2 个月到 1 岁,24 h;1 岁至 18 岁,12 h;18 岁以上,按成人标准。

四、脑死亡判定的医生数

各国很不一致。Wijidicks^[21](2002)收集全世界 80 个国家和地区的情况,发现 31 个国家和地区(44%)只需 1 名医生,24 个国家和地区(34%)需 2 名医生,11 个国家和地区(16%)需要 2 名以上医生,甚至多达 4 名,而 4 个国家和地区没有明确规定。

至于医生的专业主要为神经内科、神经外科、麻醉科、ICU、内科或外科医生,有的国家则笼统地规定“具有丰富经验”的医生,还有的国家允许注册护士、律师参与。

附:各国脑死亡诊断标准

1. 法国(1959): (1)深度昏迷,全身毫无反应; (2)自主呼吸停止,无肌张力; (3)所有的反射都消失; (4)除非用人工方法,往往不能维持血液循环; (5)脑电图检查呈一直线,对任何刺激无反应。

2. 美国哈佛大学医学院(1968 年): (1)各种感觉和反应完全消失,对外界刺激毫无反应; (2)无自主呼吸,观察 1 h,停用人工呼吸机 3 min 而无自主呼吸; (3)一切反射均消失; (4)脑电图呈平直线或等电位。

3. 北欧 Mohanaas (1971): (1)无任何自主活动; (2)测试 4 min 无自主呼吸; (3)脑干反射(瞳孔、角膜、颈睫、吞咽等)均消失; (4)以上情况持续 12 h 以上。

4. 日本(1985): (1)深昏迷(Glasgow 昏迷量表 3 分); (2)无自主呼吸; (3)瞳孔散大(>4 mm),对光发射消失; (4)脑干反射消失(瞳孔、角膜、颈睫、头眼、眼前庭、咽、咳嗽反射); (5)脑电图呈平直线(4 导以上,描记超过 30 min); (6)以上情况持续 6 h 以上。

5. 英国(1976): (1)深昏迷,需除外药物中毒、低温、代谢

病人具有无法医治的结构性脑损害,病因应充分确定; (4)所有脑干反射消失,包括瞳孔、角膜、眼前庭、颅神经支配的运动发射、吞咽等反射; (5)24 h 后复查情况不变; (6)脊髓反射可出现或可存在; (7)脑电图检查非必须,不必作脑血管造影或脑血流测定。

6. 我国脑死亡判定标准草案(成人): 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: (1)先决条件: ①昏迷原因明确; ②排除各种原因的可逆性昏迷。 (2)临床判定(三项必须全部具备): ①深昏迷; ②脑干反射全部消失; ③无自主呼吸(靠呼吸机维持,呼吸暂停试验阳性,即自主呼吸诱发试验不能引出自主呼吸)。 (3)确认试验(三项中必须有一项阳性): ①脑电图平直; ②经颅多普勒超声呈脑死亡图形; ③体感诱发电位 P14 以上波形消失。 (4)脑死亡观察时间: 首次确诊后,观察 12 h 无变化,方可确认为脑死亡。

参 考 文 献

- Guidelines for the determination of death. Report of the medical consultants on the diagnosis of death to the president's commission for the study of ethical problems in medicine and biomedical and behavioral research. JAMA, 1981, 246: 2184-2186.
- Pallis C. ABC of brain stem death: the arguments about the EEG. BMJ, 1983, 286: 284-287.
- Wijidicks E. The diagnosis of brain death. N Engl J Med, 2001, 344: 1215-1221.
- Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, et al. Spontaneous and reflex movements in brain death. Neurology, 2000, 54: 221-223.
- 李舜伟, 黄一宁, 汤晓芙. 脑死亡——4 例临床和电生理报告. 临床神经科学杂志, 1994, 2: 214-217.
- Li SW, Huang YN, Tang XF. Brain death -clinic and electronic physiology findings in 4 cases. J Clin Neurol, 1994, 2: 214-217.
- Wijidicks E. Determining brain death in adults. Neurology, 1995, 45: 1003-1011.
- Huttemann E, Schelenz C, Sakka SG, et al. Atropine test and circulatory arrest in the fossa posterior assessed by transcranial Doppler. Intensive Care Med, 2000, 26: 422-425.
- Benzel EC, Mashburn JP, Conrad S, et al. Apnea testing for the determination of brain death: a modified protocol. technical note. J Neurosurg, 1992, 76: 1029-1031.
- Practice parameters for determining brain death in adults (summary statement). The quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 1995, 45: 1012-1014.
- Goudreau J, Wijidicks E, Emery S. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. Neurology, 2000, 55: 1045-1048.
- Grigg MM, Kelly MA, Clesia GG, et al. Electroencephalographic activity after brain death. Arch Neurol, 1987, 44: 948-954.
- 李舜伟. 脑死亡. 见: 邵孝洪, 主编. 现代急诊医学. 第 2 版. 北京: 北京医科大学中国和协和医科大学联合出版社, 1997. 135-142.
- Li SW. Brain death. In: Shao XH, ed. Modern emergency medicine. 2nd ed. Beijing: Beijing Medical University and Beijing Union Medical College publication, 1997. 135-142.
- Li SW, Wei J, Guo DH. Persistent vegetative state——clinical and electrophysiological observation of 5 cases. Clin Med Sci J, 1993, 8: 101-106.
- Sonoo M, Tsai-shozawa Y, Aoki M, et al. N18 in median somatosensory evoked potentials: a new indicator of medullary

- 15 Hadani M, Bruk B, Ram Z, et al. Application of transcranial doppler ultrasonography for the diagnosis of brain death. *Intensive Care Med*. 1999; 25: 822-828.
- 16 Gao S, Huang YN, Hong X, et al. Transcranial Doppler characteristics in persistent vegetative status, locked-in syndrome and brain death. *Chin Med Sci J*. 1999; 14: 211-214.
- 17 高山, 黄一宁, 汪波. 脑死亡的经颅多普勒超声改变. *急诊医学*. 1998; 7: 45-46.
Gao S, Huang YN, Wang B. TCD change in brain death patients. *J Emergency Med*. 1998; 7: 45-46.
- 18 高山, 黄一宁, 洪霞, 等. 持续植物状态、脑死亡和闭锁综合征的经颅多普勒超声改变. *中国超声医学杂志*. 1998; 14: 26-28.
- Gao S, Huang YN, Hong X, et al. TCD findings in patients with brain death, lock-in syndrome and persistent vegetative state. *Chin J Ultrasound Med*. 1998; 14: 26-28.
- 19 Flowers WJ, Patel B. Persistence of cerebral blood flow after brain death. *South Med J*. 2000; 93: 364-370.
- 20 Flowers WJ, Patel B. Accuracy of clinical evaluation in the determination of brain death. *South Med J*. 2000; 92: 203-206.
- 21 Wijdevits EFM. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*. 2002; 58: 20-25.

(收稿日期: 2003-03-21)

(本文编辑: 徐弘道)

中华医学电子音像出版社最新出版 SARS 防治光盘培训教材

中华医学会、中华医学电子音像出版社最新出版了 SARS 防治培训教材, 包括: 中华医学会呼吸分会主任委员钟南山教授主讲的《SARS 诊断治疗方案》, 中国疾病预防控制中心杨维中主讲的《SARS 防治》, 北京地坛医院李兴旺主任主讲的《SARS 的临床治疗》, 中华医学会卫生学分会副主任委员曾光教授主讲的《SARS 流行病学》, 中国疾病预防控制中心病毒预防控制所梁国栋副所长主讲的《SARS 病原学》, 北京朝阳医院院长王辰教授的《SARS 的诊断与治疗》、《重症监护 ABC》概述了国内外重症监护医学发展的历史和

现状, 以实际场景展示了重症监护治疗病房的设置和管理, 以及与重症监护医学密切相关的经皮气管切开术和右心漂浮导管技术, 钟南山教授指导的《呼吸系统疾病的几种常用治疗方法》主要介绍了呼吸道的湿化及雾化吸入治疗方法; 经人工气道机械通气的临床应用; 氧气疗法; 无创性间歇正压通气《气管插管术》等光盘。组织学习本套光盘可以申领继续医学教育学分。联系电话: 010-65133608、65133609、65249989-2453, 联系人: 郝秀萍, Email: cmavo@public.bta.net.cn。

《中华医学杂志英文版》网站改版

《中华医学杂志英文版》(Chinese Medical Journal, CMJ) 是国内医学界与国外进行学术交流的桥梁, 多年来为我国医学事业的发展做出了应有贡献。为感谢广大读者、作者及有关单位和大力支持与关爱。2003 年 CMJ 对网站 (www.cmj.org) 进行了改版, 增加了检索等功能, 以后还将陆续补充以前发表的文章数据, 欢迎广大读者浏览网站并多提宝贵意见和建议。目前 CMJ 不接受电子邮件投稿, 作者需通过邮局邮寄。CMJ 的稿件处理费为 50 元/篇, 最好通过

邮局汇款。联系地址: 北京市东四西大街 42 号, 邮编: 100710。电话: 65249989-1474。传真: 65271226。E-mail: cmj@cma.org.cn。欲订者可向邮局(邮发代号: 2-920, 定价: 80 元/期)订购, 也可与中华医学会杂志社出版发行部联系(邮编: 100010; 地址: 北京东四邮局 58 信箱; 电话: 65251918; E-mail: info@cma.org.cn)。凡通过出版发行部订刊的读者和单位, 可享受 8 折优惠。

愿中华医学杂志英文版成为您的朋友。