

脑死亡法医病理学研究

——实验性颅内高压致死病理形态学观察

李如波 李德祥 姜景涛 (中国医科大学法医学系; 沈阳 110001)

摘要 本文采用33只家猫, 颅内硬脑膜外埋置胶囊, 按颅腔容积10%注水, 产生持续性颅内高压, 致使: 1. 瞳孔散大、光反射消失, 呼吸减慢甚至停止, 脑电平直; 2. 枕骨大孔疝形成, 疝下的小脑组织碎断、播散到脊髓蛛网膜下腔; 3. 随着人工呼吸时间(1~24小时)的延长, 神经细胞坏死及溶解增多, 9~12小时遍及全脑。因此, 持续性颅内高压可致脑疝, 全脑功能不可逆性丧失及神经细胞广泛性坏死、溶解, 已处于脑死亡状态, 时限是9~12小时。

关键词 脑死亡; 颅内高压; 脑疝; 神经细胞坏死和溶解

随着现代医学的发展, 临床心肺复苏的有效应用以及器官移植的广泛开展, 人的生命中枢性器官已经发生了规范性转化, 由心脏转化为脑, 因而提出了脑死亡的新概念^[1-2]。有关脑死亡的病理学研究, 早在1958年Möharek和Bertrand详细报导了二例广泛脑软化和脑坏死。以后许多学者相继对脑死亡病理学进行了研究, 大多认为脑死亡是一种颅内全脑的无反应性自溶性改变, 是由于脑血流停止所致。至于脑血流停止的原因, 一些学者^[4-6]研究认为颅内原发性病变, 如脑外伤、脑出血、脑膜脑炎、脑脓肿、脑肿瘤等所致的脑水肿、脑肿胀, 导致颅内压升高, 甚至超过动脉血压, 使脑灌注压下降为零, 造成全脑缺血, 最后液化、坏死、自溶。李德祥^[1,2,7,8]在大量的脑死亡尸检中发现原发性脑死亡的90%以上都有脑疝的形成, 主要是枕骨大孔疝(小脑扁桃疝和小脑扁桃延脑疝), 尤其小脑扁桃疝占枕骨大孔疝的40%左右, 伴脑干扭转。根据上述脑死亡尸检中脑疝的普遍存在, 提示颅内压升高在脑死亡的发生上是重要因素。有关持续硬膜外球囊压迫所致颅内压升高引起脑死亡的实验性研究尚未见报导, 故从事本实验研究, 以其为法医学鉴定和临床诊治提供实验性资料。

1 材料与方法

1.1 脑死亡动物模型制做及分组

动物经麻醉后进行股动静脉插管和气管插管, 分别用于测血压、静脉输液和人工呼吸, 左右颅顶正中钻孔, 埋置乳胶隐囊内, 分别用于颅内硬膜外加压和测压。颅骨内埋置脑电电极, 心电采用标准肢体导联。按颅腔容积10%注入生理盐水3.0~5.0ml于乳胶隐囊内。用

多导记录仪 (NIHON KOHDEN) 描记颅内加压前后的颅内压、血压、心电、脑电和呼吸波形。呼吸消失后人工呼吸机维持呼吸, 去甲肾上腺素维持血压。

本实验选用成年家猫 33 只, 雌雄不限, 体重 2.0~4.0Kg, 术中出血和术后死亡 8 只除外。实验组按呼吸停止后人工维持呼吸和血压的时间分成 7 组 (见下表)。

组别	对	实 验 组							总 计
	照	I	II	III	IV	V	VI	VII	
	组	1	3	6	9	12	18	24	
	(小时)								
例数	3	2	7	5	2	2	2	2	25

1.2 宏观检查脑压迫、脑移位及应用《环椎后弓切除术》检查枕骨大孔疝及疝下组织坠入脊髓蛛网膜下腔

取材固定后分别进行 H.E., Nissl, Bielschowsky 和铅铀双染, 进行光、电镜观察。

2 结果

2.1 生理指标变化

颅内压升高后, 首先血压升高, 心率加快, 持续 3~5 分钟心率减慢、血压下降、双瞳孔散大, 在 1~5 分钟内呼吸减慢、节律不整, 出现间歇吸气样呼吸, 随之停止, 瞳孔进一步散大、对光反射消失, 心律不齐, 随即接人工呼吸机、静滴去甲肾上腺素后心律、心率和血压基本恢复, 脑电在加压后 10 分钟内变为低幅慢波, 随之平直, 最迟在 30 分钟内脑电平直, 直至 24 小时都未恢复, 最后血压下降、心率减慢、心跳停止。

2.2 宏观病理变化

大脑左顶区压迹大小 2.0~2.5cm, 脑膜完整, 有者硬膜下或蛛网膜下出血, 左右大脑半球肿胀、回平沟浅, 枕叶皮质受压变扁、碎断、出血, 白质区肿胀苍白, 有大小不等出血点, 有者融合成片。小脑及脑干肿胀、苍白、扭曲、移位, 变形。根据加压囊注液量的不同, 有不同程度的脑疝存在。枕骨大孔疝, 小脑及脑干组织疝下枕骨大孔下缘 0.7~2.5cm 不等, 呈舌样或瘤样突出, 有者苍白, 有者碎断、出血, 呈棕褐色, 播散到脊髓蛛网膜下腔, 有的可见延脑、甚至桥脑一同疝下。还可见到小脑天幕疝及大脑镰下疝, 有的结构不清, 碎断、出血。(图 1)

2.3 微观及超微结构变化

2.3.1 实验组 I (1 小时): 大脑皮质锥体细胞轻度固缩变, 呈三角形或多角形, 毛细血管周围间隙轻度扩大, 皮质下白质偶有小灶性出血, 小脑浦氏细胞轻度肿大、嗜酸变, 尼氏体溶解, 神经原纤维排列整齐、纤细。电镜下神经细胞膜及核膜清楚, 核质聚集, 线粒体轻度肿胀、嵴存在, 少数弯曲、断裂, 内质网轻度扩张。毛细血管内皮轻度肿胀。

2.3.2 实验组 II (3 小时): 大脑皮质浅层锥体细胞固缩变加重增多, 呈簇存在, 深层大

中锥体细胞肿胀,轴突弯曲,尼氏体消失,胞浆淡染,出现空泡。毛细血管周围间隙增宽,腔闭塞。皮质下白质区小血管壁薄、扩张、淤血及小灶性出血。小脑浦氏细胞肿大,轻度固缩变或淡染,尼代体溶解。电镜下大脑神经细胞核膜清楚、内陷,核膜间隙增宽,核质聚集成块,线粒体肿胀呈圆形,嵴大多断裂,内质网扩张呈大泡状。毛细血管基底膜完整,内皮细胞肿胀含空泡,红细胞拥挤堵塞管腔。

2.3.3 实验组Ⅲ (6小时): 大脑皮质锥体细胞固缩变与溶解同时存在,固缩变的细胞梭形变小,深染,核浆不清,溶解者胞浆显著溶解,呈稀疏网状,含大泡。脑干部神经细胞部分尼氏体溶解、毛细血管闭塞,周围间隙进一步扩大。白质疏松、出血。小脑浦氏细胞嗜伊红变一致或淡染,溶解呈絮状。播散到脊髓蛛网膜下腔的小脑组织结构完整,浦氏细胞轻度固缩变,颗粒细胞完好。电镜下神经细胞核膜间隙波浪样增宽,核质呈块,密度高,线粒体呈圆形、嵴碎断,内质网扩张,核糖体脱落,毛细血管内皮含大泡,管腔变小,甚至闭塞。

2.3.4 实验组ⅣⅤ (9~12小时): 皮质浅层锥体细胞大多固缩变,深层大多溶解,核膜不清,核质溶解,胞浆呈絮状或空泡状,周围间隙增大,有的有胶质细胞吞噬。毛细血管周围间隙增大更明显。脑干部神经细胞胞浆溶解,胶质细胞吞噬及水肿。小脑浦氏细胞嗜酸变、固缩变,有者溶解。还原银染见神经原纤维增粗。扭曲、断裂、含空泡。坠入并播散到脊髓蛛网膜下腔的小脑组织部分碎断,浦氏细胞退变,颗粒细胞增浓、深染、聚集。电镜下神经细胞核膜间隙增宽或断裂,核质呈大块状或溶解,胞浆含大量空泡。线粒体嵴断裂、消失,内质网扩张呈囊球状,核糖体均脱落。毛细血管内皮核质溶解,胞浆含大泡,管腔闭塞。(图2,3)

2.3.5 实验组ⅦⅧ (18~24小时): 大脑深层及白质区核团神经细胞几乎完全溶解,胞浆及突起极度淡染,含空泡,仅残留不清的核,周围间隙极度扩大,水肿显著。中脑、桥脑和延脑的神经细胞也极度溶解。毛细血管周围间隙极度增宽,管腔闭塞。白质区小静脉极度扩张、壁菲薄,变性坏死,破裂出血融合成片。还原银染见神经原纤维极性紊乱,粗细不等、扭曲、碎断、变形、含大空泡。小脑浦氏细胞大多溶解、含空泡,仅残留不清的核。坠入播散到脊髓蛛网膜下腔的小脑组织结构不清,浦氏细胞与颗粒细胞混存,浦氏细胞多固缩变、溶解。电镜下神经细胞核膜断裂,核质极度溶解,胞浆内充塞空泡,结构不清。毛细血管内皮细胞核质溶解,胞浆内大泡密集成串,与红细胞一同堵塞管腔。(图4,5,6)

3 讨论

关于脑死亡的概念,1968年美国哈佛大学^[9]首先提出脑死亡是大脑的不可逆性昏迷,继之英国Pallis^[10]强调脑干机能的不可逆转的停止;即脑干死。但众多学者^[1,2,11,12]普遍认为脑死亡应该是全脑死,即枕骨大孔水平以上大脑、小脑和脑干等全部脑功能永久消失,而不管心脏、脊髓等脑外功能是否存在。

3.1 颅内压升高与脑机能改变及脑死亡诊断

本实验结果,颅内压升高达动脉血压时,首先出现血压升高,心率加快,呼吸减慢、不规则,出现吸气样呼吸,随之停止,继之血压下降,心率减慢,表现为Cushing氏反应,由代偿到失代偿的过程,致使脑灌注压下降,脑血流减少、停止,脑电活动消失。石中璠^[13]的研究结果表明这种改变在16~17分钟出现。张远征^[14]认为瞳孔散大、对光反射消失

90 分钟是接近意识恢复的时限, 3 小时是接近呼吸恢复的时限。Kramer^[15]认为颅内压高于血压 20 分钟时, 脑血管造影及脑血流图就已显示脑循环障碍, 出现不可逆性脑电图平直。因此, 诊断脑死亡需要经过一定的时间, 有人认为 12~24 小时, 6 小时甚至 30 分钟即可诊断。本研究其机能改变在初期有可能是可复性的, 但随着时间的延长, 已出现了显著的脑疝和全脑的神经细胞缺血性坏死和溶解, 说明已处于脑死亡状态。

3.2 颅内压升高与脑疝

颅内压升高到一定程度, 失去代偿调节能力时, 出现脑疝, 其中包括大脑镰下疝、小脑天幕疝和枕骨大孔疝, 后者包括小脑扁桃体疝、小脑扁桃延脑疝、甚至桥脑疝。脑干部受压变形、扭曲、错位、出血等, 疝下的小脑组织碎断, 播散到脊髓蛛网膜下腔, 与李德祥^[1,2,7,8]所描述的脑死之尸检例所见是一致的, 其中有三例植入脊髓内生长。本研究仅见脊髓蛛网膜下腔内的小脑组织呈退行性改变, 与颅内脑组织基本一致, 未见到植入脊髓内生长, 但可见颗粒细胞相对完好, 与脊髓紧密结合。其原因可能是猫的骨性小脑天幕使小脑天幕疝一经形成, 就发生嵌顿、扭转、不易回复, 脑干病变远比上位大脑异常严重, 以及人工呼吸维持的时间(24 小时)较短等。

3.3 颅内压升高与脑死亡的形成机制

脑死亡分为原发性脑死亡与继发性脑死亡, 前者指颅脑损伤或病变导致全脑功能先于心跳停止而言^[8,16]。Hckmapanah^[17]的研究表明硬脑膜外囊扩张可致颅压升高, 首先静脉受压, 静脉压升高引起脑血流和灌流减少或停止。Malakas^[18]的实验研究认为当颅内压升高达动脉压水平, 不仅引起脑疝、脑出血, 还引起静脉受压、脑水肿, 进一步使颅内压升高, 最后脑血流停止, 继而出现神经细胞缺血变和空泡变。本实验结果表明, 在颅内压持续高于动脉压水平, 确实可以产生神经细胞不可逆性损害, 初期(1~3 小时)表现为神经细胞尼氏体溶解, 胞浆淡染, 有的均质性坏死, 胞浆与核分界不清, 致深染, 但数量较少; 随着时间的延长(6~24 小时)发生溶解性改变, 表现为胞浆极度淡染, 核膜不清, 核质溶解, 胞浆含空泡, 脑水肿显著, 这些改变无疑是脑循环停止的直接结果, 其根据是光镜下毛细血管周围间隙增大、水肿、腔小或闭塞; 电镜下毛细血管内皮细胞肿胀, 含有空泡, 以及腔内少量红细胞拥挤, 致使毛细血管堵塞。这些改变也能进一步促进脑循环障碍, 加重神经细胞的缺血缺氧, 即所谓的“无再流现象(no-reflow phenomenon)”, 进一步导致脑的不可逆性损害^[19], 最后细胞完全溶解。

3.4 脑死亡病理形态学出现的时限及意义

符合脑死亡诊断标准后出现脑死亡病理形态学的时限, Walker^[11,20]认为接呼吸机 24 小时(至少 12 小时)才出现呼吸机脑(respirator brain)改变, Leestma^[21]认为至少 12 小时出现, Schneider 认为要经过 36 小时, Person^[22]认为需要 20 小时, 而 Greenfield^[23]认为缺氧后存活 14~15 小时光镜下才可见神经细胞的变化。张远征^[24]在颅内高压的病理学研究中, 双瞳散大 3 小时不仅大脑、而且桥脑、延脑都出现神经细胞的均质性坏死, 自主呼吸无恢复, 认为处于脑死亡状态。本实验结果 9~12 小时组, 大脑、小脑及脑干的神经细胞均出现了缺血性均质性坏死及溶解, 可以认为颅内高压后人工呼吸、脑电平直 9~12 小时全脑已发生不可逆性损害(呼吸机脑), 因而为脑死亡形态学出现的时限及诊断提供实验性资料。在临床上心肺复苏水平的提高可挽救很多生命, 但若不能从根本上解除脑疝、改善脑循环, 不能防止脑各部发生弥漫性缺血性坏死及自溶性改变, 一切支持疗法并非抢救个体生命, 而

只是延缓生物学死亡。因此,研究脑死亡的真正目的是要求一切治疗必须抢在脑死亡发生以前,以期确保脑、心、肺的完全复苏。

(本文照片得到李庆生同志的帮助,特此致谢)。

参考文献

1. 李德祥,再谈脑死亡.法医通讯,1984;5(4):15-20.
2. 李德祥.脑死亡法医病理学研究——钝力所致35例脑损伤形态学研究.法医学杂志,1985;创刊号:36-40.
3. Mollaret P, Bertrand I, Mollaret H. Coma depasse. Et necroses nervouses centrales massives. *Rev Neurol*,1959;101:116-139.
4. Schneider H, Masshoff W, Neuhaus GA. Klinische und morphologische Aspekte des Hirntodes. *Klin Wschr*,1969;47:844-859.
5. Zander E, Rabinowicz TH, Tribolet ND. Etude anatomoclinique de la mort cerebrale. *Schweiz Med Wschr*,1971;101:1225-1234.
6. Lyudkovskaya IG, Popova LM. Morphology and pathogenesis of "brain death" in insule. *Arkiv Patol*,1978;40:48-54.
7. Li Dexiang. XIV World congress of Anatomic and Clinical Pathology. *Abstract Book, Washington, USA*,1987:84.
8. Li Dexiang. Pathology of brain death. In International Symposium in Advanced Legal Medicine, Kanazawa, Japan,1990:187-189.
9. Beecher HK. A definition of irreversible coma. *JAMA*,1968;205:337-340.
10. Pallis C. ABC of brain stem death — from brain death to brain stem death. *Brit Med J*,1982;285:1487-1490.
11. Walker AE. Neuropathological Findings. In Cerebral Death. 3rd ed. Urban & Schwarzenberg, Baltimore—Munich,1985:107-130.
12. 厚生省脑死研究班. 脑死の判定指針および判定基準. 日本医師会志, 1985;94:1949-1972.
13. 石中環, 顧正中, 李长明, 等. 猫实验性颅内高压时脑电图和心电图变化. 生理学报1981;33(2):120-126.
14. 张远征, 段国升, 张纪. 急性颅高压双瞳散大后意识障碍和呼吸功能不可逆的时限——实验研究. 中华神经外科杂志, 1987;3(4):214-217.
15. Kramer W, Tuynman JA. Acute intracranial hypertension — experimental investigation. *Brain Res*,1967;6:686-705.
16. 坂野勉, 上西正明, 吉冈敏治. 脑死の病理形态学. 病态生理,1985;4(10):787-791.
17. Hekmalpahah J. Cerebral circulation and perfusion in experimental increased intracranial pressure. *J Neurosurg*,1970;32:21-29.
18. Matakas F, Cervos-Navarro J, Schneider H. Experimental brain death, Morphology and fine structure of the brain. *J Neurol Neurosurg & Physiat*,1973;36:497-508.
19. Ames A, Wrighe RL, Kowada M, et al. Cerebral ischemia. II The no-reflow phenomenon. *Am J Pathol*,1968;52:437-453.
20. Walker AE, Diamond EL, Mosley J. The neuropathologic findings in irreversible coma: A critique of the "respirator brain". *J Neuropathol Exp Neurol*,1975;34:295-323.
21. Leestma JE, Hughes ER, Diamond ER. Temporal correlates in brain death, EEG and clinical relationship to the respirator brain. *Arch Neurol* 1984;41:147-152.
22. Person J, Korein J, Harris JH, et al. Morphology of defectively perfused brain in patients with persistent extracranial circulation. *Ann N.Y. Acad Sci*,1978;315:265-271.
23. Greenfield JG, Meyer A. General pathology of the nerve cell and neuroglia. In Greenfield's Neuropathology, 2nd ed. Williams & Wilkins, Baltimore,1963:29-34.
24. 张远征, 段国升, 张纪, 等. 急性颅内压增高所致双瞳散大后的脑病理学改变——实验研究. 中华神经外科杂志,1989;5(4):284-286.

ENGLISH ABSTRACTS OF MAIN ARTICLES

FORENSIC PATHOLOGICAL STUDY OF BRAIN DEATH: MORPHOLOGICAL OBSER- VATION OF DEAD BRAIN INDUCED BY EX- PERIMENTAL INTRACRANIAL

HYPERTENSION Li Rubo, Li Dexiang,
Jang Jingtao. (Department of Forensic Pathology,
Faculty of Forensic Medicine, China Medical Univer-
sity; Shenyang 110001).

In order to study the lesions and pathogenesis of brain death, the experiments were performed in 33 cats to cause persistent intracranial hypertension by extradural inflating balloon. The animals were divided into 7 groups according to the duration maintained on the respirator. The results show: (1) Dilated and fixed pupils, cessation of respiration and flattening of EEG, (2) A varying degree of cerebral herniations, especially the herniation of foramen magnum and dissemination of the herniated fragments of cerebellar tonsillar tissue into the spinal subarachnoid space (3) The longer of the duration maintained on respirator, the more severe of the neuronal necrosis and autolysis which occurred in whole brain at 9-12 hours.

Key Words: Brain death; Intracranial hypertension; Cerebral herniation; Neuronal necrosis and autolysis

(Original article on page 6)

STUDIES ON THE IDENTIFICATION OF CERAMICS WITH ATOMIC ABSORPTION SPECTROPHOTO- METRY

Yao Zhongdong, Wang Jianjun, Xi Jianhua.
(Institute of Forensic Sciences, Ministry of Justice,
200063) Qiu Zhengting (East China University of Sciences
and Technology, 2000237).

The identification of ceramics is an important question of forensic identification. We measure the quantity of pb, Zr, Fe, Zn in the ceramics using atomic absorption spectrophotometry. This method not only can be used to distinguish the different types of ceramics but also distinguish the same type of ceramics which produced from different area or different factory.

Key Words: Ceramics; Identification; Atomic Absorption Spectrophotometry

(Original article on page 18)

DETERMINATION OF BENZENE SERIES IN WATER, URINE, BLOOD USING HEAD-SPACE GAS CHROMATOGRAPHY

Sun Yajuan,

Huang Zhongjie, Shen Baohua, Xiang Ping. (Institute of Forensic Sciences, Ministry of Justice, Shanghai, China 200063).

A head-space method for the determination of benzene, toluene, ethyl benzene and dimethyl benzene in water, urine or blood using a GC with a FID was developed. Internal standard were Tertiary Butyl Alcohol. Glass column packed with 80-120 mesh carbowax 20M. The detection limit was 0.1-0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$. This method is sensitive, simple and rapid, it is useful in analytical toxicology.

(Original article on page 22)

STUDIES ON THE ANALYSIS OF HEROIN METABOLITES IN MAN

Shen Min, Xiang Ping,
Shen Baohua. (Institute of Forensic Sciences, Ministry of Justice, 200063).

The methods for isolation, identification and quantification of heroin main metabolites-morphine and 6-acetylmorphine in urine specimens after heroin administration were developed. Using ethylmorphine as the internal standard, urine samples were hydrolyzed and then extracted by solid phase extraction or liquid extraction. The extract were analyzed by GC/FID, GC/NPD and GC/MS after derivatization with PFPA or acetic anhydride Pyridine. The methods given allows simple and rapid procedure, high sensitivity and good reproducibility. The methods were also applied to the analysis of 80 urine samples of heroin addicts. The results are satisfactory.

Key words: heroin; morphine; urine; GC; GC/MS.

(Original article on page 27)

VIEWING THE CHARACTERISTICS OF SEXUAL OFFENDERS' CONSTITUTION AT THE CHINESE TRADITIONAL MEDICAL ANGLE THE OBSERVA- TION OF ARTERIOGRAM FOR 101 CASES

Wu Jun, Jiong Qizhong, Hu Xiaofeng. (Institute of Forensic Sciences, Ministry of Justice, 200063).

The present study, taking sexual offenders as research object, using the Chinese traditional medical diagnostic method, consulting the standards of classification for the constitution types of Chinese traditional medicine drafted by Zhu Guoxiong, Jinan University, adopting the objective examining method of arteriogram, is focused on the understanding of the characteristics of sexual offenders'

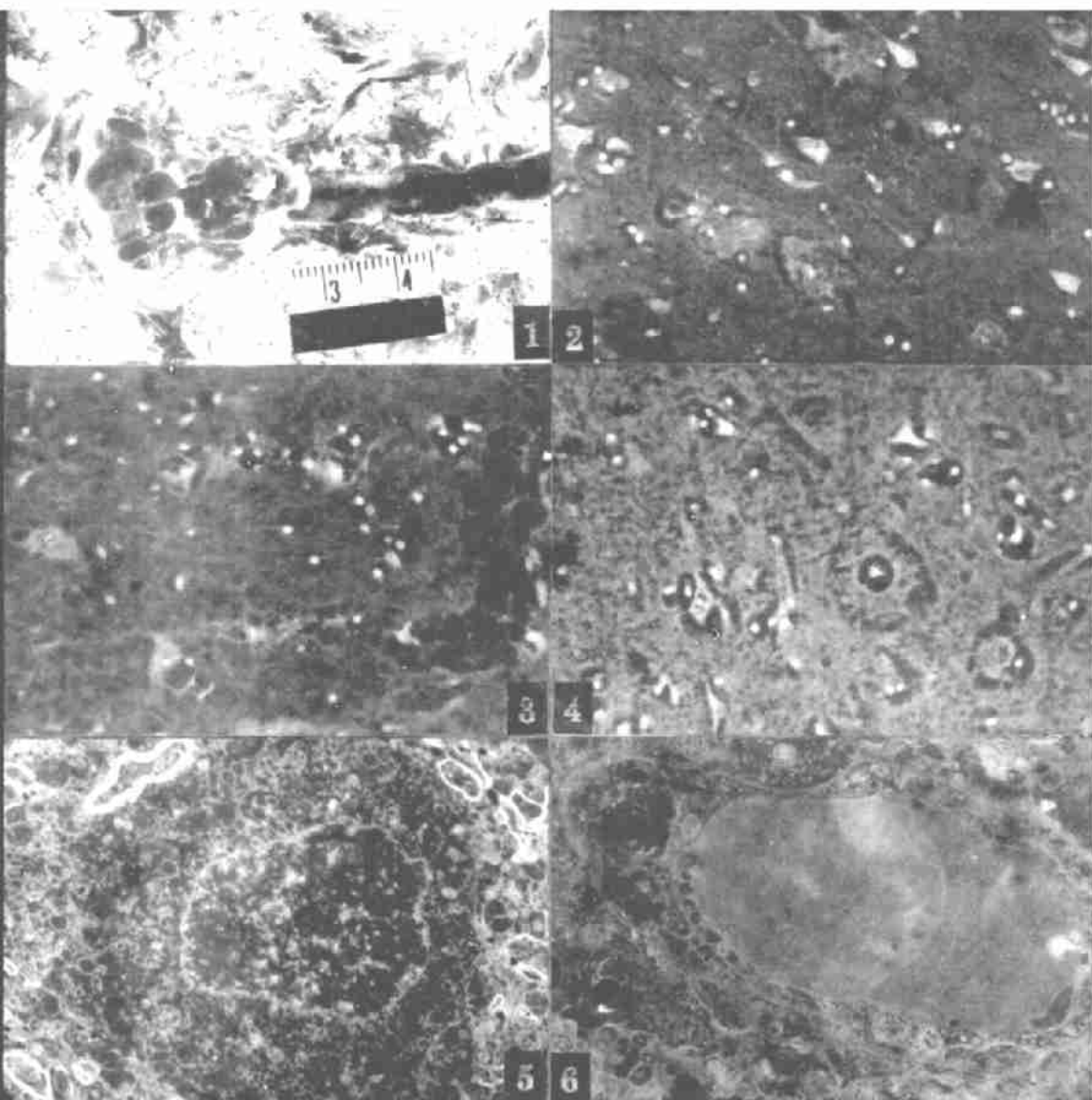


图1 枕骨大孔疝，疝组织碎断，液化，呈瘤样溢出并播散到脊髓蛛网膜下腔。

图2 实验组IV V (9-12 小时)，大脑皮质神经细胞显著溶解，Nissl 染色，400×。

图3 实验组IV V (9-12 小时)，脑干神经节细胞显著液化，溶解成空泡，周围水肿，Nissl 染色，400×。

图4 实验组VI VII (18-24 小时)，大脑皮质神经细胞显著溶解，液化，水肿，H.E.染色 400×。

图5 实验组VI VII (18-24 小时)，大脑皮质神经细胞胞核及胞浆显著溶解，电镜 2500×。

图6 实验组VI VII (18-24 小时)，毛细血管内皮肿胀，含空泡，与拥挤的细胞堵塞管腔，电镜 6000×。