

- 16 Laxer KD, Hubesch B, Sappery MD, et al. *Epilepsia*, 1992; 33(4):618 ~ 623
- 17 Behar KL, Petroff OAC, Prichard JW, et al. *Magn Reson Med*, 1986;3(3):911 ~ 920
- 18 Rothman KL, Novotny EJ, Shulman GI, et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992;89(5):9603 ~ 9606
- 19 Schnall MD, Yoshizaki K, Chance B, et al. *Magn Reson*

Med, 1988;6(1):15 ~ 23

- 20 Koga K, Miura I. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988;157 (8):1258 ~ 1262
- 21 Kauppinen RA, Halmekyto M, Alhonen L, et al. *J Neurochem*, 1992;58(4):831 ~ 836
(1995-01-12 收稿 1995-03-30 修回)

经颅多普勒超声诊断脑死亡的研究

北京儿童医院(100045) 钱素云综述 樊寻梅审校

摘要 近年来,许多学者应用经颅多普勒超声(TCD)对颅内循环停止和脑死亡(BD)进行研究和探讨,发现TCD诊断BD具有敏感、特异、无创、操作简便、经济、安全及床边可行等优点,是诊断或证实BD的一种很有前途的新方法。目前已越来越多的应用于临床。本文就TCD的方法学原理、BD的TCD表现、TCD诊断BD的标准及临床使用价值等问题做一综述。

关键词 脑死亡 超声诊断

脑死亡(brain death, BD)指全脑功能不可逆的丧失。目前被医学和法律上普遍接受作为判断死亡的标准^[1,2]。一些辅助检查如脑电图、脑血管造影、同位素脑扫描等常被用来做为证实诊断BD的方法,但由于这些方法本身存在缺陷,故限制了它们的使用^[3]。诊断BD的理想方法应是无创、敏感、特异、操作简便、经济、安全和床边可行,TCD具备上述这些优点,且只需数分钟即可完成操作做出诊断,为BD提供了一种很有前途的新的诊断方法。

方法学简介

1982年Aaslid^[4]将低发射频率和脉冲技术相结合,使多普勒超声波得以经颅骨进入颅内。利用超声反射的频移信号组成灰阶频谱,直接获得了脑底血管的多普勒信号,提供了脑血管系统的血流动力学资料。

超声波能穿透颅骨而无严重衰减的通道称

超声窗口。目前常用的有:颞窗、眼窗和枕窗^[5]。主要用于检测大脑前、中、后动脉,颈内动脉颅内段,眼动脉,椎动脉和基底动脉的血流速度。在颈部可检测颈总动脉、颈外动脉和颈内动脉颅外段的血流速度。多普勒信号可提供有关血管的血流方向、速度方面的信息。从收缩期和舒张期流速之间的搏动幅度可进一步获得血流动力学信息^[6]。常用的观察指标为:搏动指数、阻力指数及频谱形态等。每一血管流速的正常参考值(成人及不同年龄小儿)已有报道^[4,17]。大脑中动脉血流速度频谱因可信度高、重复性好,是最常用以反映脑血流的指标。

脑死亡的多普勒表现

一、脑底血管

(一)特征性变化过程 许多研究证明,引起脑循环完全停止和BD最主要的原因是难以

控制的颅内压增高^[8]。应用 TCD 对颅内高压所致颅内循环停止和 BD 的病人进行连续监测,可发现多普勒频谱特征性的变化过程^[1-3]。即随着颅内压逐渐增高,舒张期血流速度进行性降低,直至仅遗留一个收缩期正向血流。此时若颅内压继续上升,灌注压进一步降低,TCD 频谱表现为同时存在收缩期正向血流和舒张期逆向血流(RDF),又称“来去”血流或交替血流,这是由于脑血流阻滞或远端血管阻力增高所致。之后,颅内压若继续增高,舒张期反向血流消失,仅剩一个非常小而尖锐的收缩期正向血流信号。最后,血流信号完全消失。

Hassler 等^[6]通过监测 29 例颅高压病人的大脑中动脉血流速度、动脉收缩压及颅内压,发现脑灌注压与血流速度的频谱形态之间存在持续相关性。并发现颅内压增高致使脑灌注压为零时,TCD 表现为 3 种形式:(1)收缩/舒张期的交替血流;(2)非常小而尖锐的收缩峰;(3)信号消失。

(二)收缩/舒张期交替血流 RDF 图形具有特征性,许多学者认为是 BD 最常见的血流图形^[8-11]。Powers^[8]对 18 例临床诊断 BD 的病人行 TCD 检查,均出现 RDF 图形。Bode 等^[3]报道 9 例临床 BD 的小儿,其中 8 例 TCD 出现典型的 RDF 图形,并发现这种特征性波形在颈内动脉颅内段出现的时间比基底动脉提前数小时。Glasier^[12]对 9 例 BD 婴儿的 TCD 研究也发现 8 例出现 RDF 图形伴阻力指数明显增高。

但也有学者认为,舒张期交替血流存在并不一定有完全性脑循环障碍^[13,14]。

在局限性损害引起的颅内高压患者,病变部位的 1~2 根血管可见 RDF 波形,而其它血管的血流障碍相对较轻^[6]。这一发现表明局部肿块引起的颅内压增高,在不同部位增高的程度是不同的。

二、颈动脉和眼动脉 70 年代 Yonada 和 Nornes 等使用多普勒观察到 BD 病人颈总、颈内动脉血流表现为“来去”运动,即收缩期正向血流和舒张期反向血流。1983 年 Memenamin

和 Volpe 发现新生儿 BD 时,颈总动脉舒张期血流消失或出现反流。Payen^[15]也观察到同样的改变。Ahmann^[16]对 32 例 BD 儿童颈总动脉的多普勒检测发现 19 例出现上述典型波形,4 例出现类似波形,而 9 例小于 4 个月的婴儿未出现上述波形。至于小婴儿 BD 波形改变不典型的机制尚不清楚。

Newell^[2]观察了 1 例颅内循环停止病人的眼动脉,发现仍有持续性血流存在。

BD 的多普勒诊断标准

关于 BD 病人脑血流速度的变化至今尚缺乏被广为接受的规范化标准^[8]。

Petty^[9]提出的诊断标准是:(1)至少应在 2 支颅内动脉(前循环左右两侧各 1 支,或 1 支前循环动脉与基底动脉)发现收缩/舒张期交替血流或非常小而尖锐的收缩期血流信号才能证实为 BD。因为他们曾在 1 例偏瘫病人的大脑中动脉观察到小而尖锐的收缩期血流。(2)未检出颅内血管的多普勒信号不能作为 BD 的诊断依据,因为这可能受技术或方法学上的限制所致。

Kirham^[10]认为,大脑中动脉血流速度小于 10cm/s 和血流方向指数(DFI)小于 0.8,可作为 BD 的诊断指标,计算公式为:

$$DFI = 1 - R/F$$

其中 R 为反向血流外层曲线下的面积,F 为正向血流外层曲线下的面积。如 DFI 为 0,提示正、负向血流相等;DFI 为 1,则只有正向血流;小于 1 而大于 0 表明有反向血流,但反向血流面积小于正向血流面积;如为负值则反向血流大于正向血流,且二者比值大于 1。

Powers^[8]则认为静流速值(正向流速与反向流速之差)是诊断 BD 极为敏感的指标。并提出净流速值小于 10cm/s 并持续一定时间,则预后不良,将出现 BD。并发现 1 例病人尽管出现明显的 RDF 波形,但净流速值 >20cm/s,其神经功能终于得以恢复。但由于研究的病人例数较少,尚无统计学意义。

Glasier^[12]认为阻力指数增高(>100)伴舒张期反向血流是预后不良和BD的征兆。

临床使用价值

一、TCD诊断BD的价值 Petty等^[9]观察了23例BD和26例昏迷但尚无BD病人的TCD,发现21/23例BD显示RDF波型或小的收缩峰图形,而其它昏迷病人则无一例出现上述波型,其检出敏感性为91.3%,特异性为100%。最近Feri等^[11]对37例昏迷病人的TCD检查也证实BD的检出特异性为100%。

但是,TCD在BD诊断中出现假阴性或假阳性的结果也时有发生。Bode^[3]报道1例新生儿,尽管临床和脑电图显示BD征象,其大脑基底动脉的血流速度仍大致“正常”达2天之久,可能系血液经Willis环分流进入颅外动脉而缺乏有效的脑灌注所致。Glasier^[12]也发现1例临床符合BD的婴儿,其TCD和放射性核素造影仍示有脑血流存在。Kirkham^[10]发现3例小儿出现RDF波型达10~90分钟后又恢复了正常流速。且这类发现并非仅限于小儿。其它学者也发现颅骨缺损或行脑室引流的病人,因部分缓解了颅高压,故即使出现BD,仍可保留部分脑灌注而有正常的TCD波型。Grote^[7]报道1例脑动脉瘤继发出血,TCD出现RDF波型持续90秒又恢复到正常信号。Shiogai^[14]也报道1例类似假阳性病人。

因此必须强调指出:(1)TCD与其它辅助检查一样,只能作为BD的证实条件,TCD诊断应建立在临床或脑电图诊断BD的基础上,以避免假阳性;(2)发现BD的特征性TCD频谱后,重复做TCD或其它脑血流检查至少1次,如果频谱无恢复,方可诊断BD^[2];(3)临床或脑电图符合BD,但TCD未显示脑循环停止的特征性图形时,应考虑到颅骨缺损和脑室引流的作用,并应排除低温和麻醉药物等影响因素,以免做出假阴性诊断。

二、TCD与脑电图 Bode^[3]对9例临床诊断BD的小儿做TCD检测,8例出现特征性波

型,7例脑电图示脑电活动消失。仅1例临床及脑电图均符合BD标准的新生儿,TCD检测相对正常。

三、TCD与脑血管造影 Hassler^[6]对33例临床符合BD,脑电波消失和TCD出现前述3种提示BD信号之一的病人,经股动脉做4根血管造影,所有前循环颅内动脉及颈动脉颅外段血管均未显影。仅1例TCD表现为基底动脉交替血流类型,而造影示基底动脉通过椎动脉充盈,但充盈不良,速度缓慢,持续10秒钟后尚未进入毛细血管或静脉。

Glasier^[12]发现1例BD新生儿反复多普勒检查无特征性改变且脑血管造影证实有完整的脑灌注。

Hassler等^[13]还对65名因严重颅内压升高导致BD病人做了TCD检测与4根血管造影相关性研究。前述颅内循环停止的3个TCD阶段与血管造影血流停滞不同水平相符合。在TCD自第一阶段(交替血流)向第三阶段(信号消失)转化过程中,造影剂停滞的水平从蛛网膜下腔缓慢地降至颈部水平。

四、TCD与放射性同位素扫描 Newell^[2]对12例临床诊断BD的病人进行TCD与放射性同位素扫描对照研究,发现所有患者均出现RDF特征性图形,且所有病人放射性同位素扫描图像均未检出大脑半球的血流。Powers^[8]也得出同样结论。

然而,这两种检查方法在小儿BD患者中的表现并不都是一致的。Ahmann^[16]发现5例临床BD的婴儿,放射性核素扫描示脑血流消失,而TCD未出现特征性BD波型变化。

五、TCD与预后及治疗 当TCD显示颅底血管仅有非常小而尖锐的收缩峰或信号消失时,病人无一例外地死亡,而表现舒张期血流消失或反相者在经过全面的复苏抢救后仍有恢复的可能^[14]。

TCD还可用于监测颅内压升高时的治疗效果。Hassler^[6]认为,出现提示颅内循环停止的交替血流后,甘露醇等治疗颅高压无效,可能与药物已不能达到颅内发挥作用有关。但也

有学者报告^[7,14]极少数病人出现交替血流后,经治疗可恢复正向血流。如果在疾病的治疗过程中出现交替血流,预示病人已发生 BD,这时凡可能影响临床诊断的药物必须撤除^[10]。

结 论

尽管 TCD 技术出现时间不长,现有的资料一致证明它是证实成人和儿童 BD 的一种很有价值的方法。它有助于迅速做出 BD 诊断,缩短器官移植的时间,增加器官移植后正常发挥作用的可能性^[1]。但 TCD 在 BD 的诊断上也存在一定的局限性,如新生儿和 4 个月以下的小婴儿 TCD 波型改变常不够特异。由于儿科数据的两面性,在广泛使用这一技术诊断小儿 BD 之前,尚需有进一步的探讨和研究。

参 考 文 献

1 Feri M, Ralli L, Felici M, et al. Crit Care Med, 1994;22 (7):1120 ~ 1126
2 Newell DW, Grady MS, Sirotta P, et al. Neurosurgery, 1989;24(4):509 ~ 513
3 Bode H, Sauer M, Pringsheim W. Arch Dis Child, 1988; 63(10):1474 ~ 1478
4 Arnolds BJ, Von Reulern G. Ultrasound Med Biol, 1986;

12(2):115 ~ 123
5 Dewitt LD, Wechsler LR. Stroke, 1988;19(7):915 ~ 921
6 Hassler W, Steinmetz H, Gawlowski J. J Neurosurg, 1988; 68(5):745 ~ 751
7 Grote E, Hassler W. Neurosurgery, 1988;22(4):654 ~ 661
8 Powers AD, Graeber MC, Smith RR. Neurosurgery, 1989; 24(6):884 ~ 889
9 Petty GW, Mohr JP, Pedley TA, et al. Neurology, 1990; 40(2):300 ~ 303
10 Kirkham FJ, Levin SD, Padayachee TS, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987;50(11):1504 ~ 1513
11 Ropper AH, Kehne SM, Wechsler L. Neurology, 1987;37 (11):1733 ~ 1735
12 Glasier CM, Seibert JJ, Chaddock WM. et al. Radiology, 1989;172(2):377 ~ 380
13 Hassler W, Steinmetz H, Pirschei J. J Neurosurg, 1989;71 (4):195 ~ 201
14 Shiogai T, Sato E, Tokitsu M, et al. Neurol Res, 1990; 12(12):205 ~ 213
15 Payen DM, Lamcr C, Pilorget A, et al. Anesthesiology, 1990;72(2):222 ~ 229
16 Ahmann PA, Carrigan TA, Cariton DC, et al. J Pediatr, 1987;110(5):723 ~ 728
17 Hennerici M, Rautenberg W, Sitzler G, et al. Surg Neurol, 1987;27(10):439 ~ 448

(1995-03-18 收稿)

差示 PCR 等方法诊断神经母细胞瘤的 N-myc 扩增

中国医科大学第二临床学院(110003) 杨朝晖综述 张锦华审校

摘要 最近对神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)的 N-myc 癌基因扩增研究较深入。N-myc 扩增对 NB 的发生、预后有着很重要作用。常规使用的 Southern 杂交分析法较为复杂,随着分子生物学的发展,差示聚合酶链反应(differential polymerase chain reaction, D-PCR)成为分析基因扩增的手段之一。它根据内参照原理使常规 PCR 法克服了不能定量的局限性,并且具有简便、快速、灵敏和准确等优点,适于临床应用。

关键词 神经母细胞瘤 癌基因 聚合酶链反应 基因增强