

# 脑死亡的研究进展

刘丽萍

## 一、脑死亡的历史背景

19 世纪中对死亡的医学和病理生理学的描述发生了巨大的变化, 人们的注意力从对心脏的功能状态的评价转移到了脑。1866 年, Leyden 成功地测出颅内压水平并描述了颅内高压的临床表现, 他的动物实验显示延髓呼吸中枢功能丧失是死亡的原因, 得出结论“单纯颅内高压不可能使正在接受人工通气的动物死亡”。英国一位著名的神经外科医生 Horsley 于 1894 年首次发现并报道了“呼吸停止后心脏仍能继续跳动”的现象, 且认为这是多数颅内高压患者的最后经历。到了 20 世纪初, 美国神经外科医生 Cushing<sup>[1]</sup> 结合动物实验和临床观察发现, 每当颅内压高于动脉血压时, 呼吸停止, 症状恶化, 这可能与血管动力机制突然丧失有关, 但在确信死亡之后心脏还能跳动一段之间, 这是脑死亡的概念第一次出现在医学文献上。在此后的心肺旁路手术中发现, 尽管克服了手术技术的问题使手术获得了成功, 患者仍然因为得不到足够的脑部血液灌注而最终死亡, 支持了上述的观点。20 世纪 50 年代, 随着内科危重加强病房的建立, 使大批药物中毒而需要呼吸支持的患者得到了救治, 丧失自主呼吸的神经系统疾病患者同样给予机械通气, 目的是期望其自主呼吸能够恢复, 但无一例成功。这类患者具有独特的临床特点: 颅神经反射消失、瞳孔散大、光反射消失、血压下降甚至需要血管活性药物维持和中度低体温。1959 年, 法国的神经外科医生 Wertheimer 等<sup>[2]</sup> 使这一问题得到了升华, 他是第一位建议如果神经系统死亡的诊断成立, 应该终止机械通气的人。具体方法是通过临床观察和重复确认脑电图表现: 脑皮层和深部脑组织的电活动消失, 复苏时间超过 18~24 h。虽然在他的文章里未报道, 但他已经开始按此标准执行了。同年, Mollaret 和 Goulon<sup>[3]</sup> 描述了一种新的深昏迷(deep coma)概念, 类似于脑死亡的临床表现: 自主呼吸停止、反射消失、尿量增多、血压下降需去甲肾上腺素维持、脑静电活动。如果终止呼吸支持和血管活性药物的治疗, 患者会在短时间内迅速死亡。由此提出了一个疑点就是怎样才能有效正确的划分生和死的界限? 而遗憾的是当时并未得出明确的答案, 从而开始了关于脑死亡的正反两方面的争论。1965 年, 瑞典医疗当局组织会议讨论脏器移植法案, Frykholm<sup>[4]</sup> 提出了同样具有划时代意义的建议, 如果患者符合以下的标准就可以从法律的角度宣布死亡: 脑血管造影无血流灌注、中枢反射消失、深昏迷、自主呼吸停止。这一倡导引起了本

国和国际上激烈持续的争论。1967 年首例心脏移植手术成功实施, 而当时的供体也并非脑死亡患者, 而是在心脏停跳 12 min 后取出的, 受体患者在术后 18 d 死亡。说明当时在临床上对死亡界限的认定是模糊的。随着脏器移植手术的增多, 对这一问题的争论也越发激烈。1968 年美国哈佛医学院特别委员会(由 14 名著名教授组成)颁布了第一部脑死亡诊断标准<sup>[5]</sup>, 它从医学的角度阐明不能恢复的昏迷病人已经死亡——脑死亡; 1975 年英国皇家医学院全体大会通过了脑死亡原则<sup>[6]</sup>。1981 年美国总统研究医学生物学伦理和行为委员会通过了确定死亡的医学、法律和伦理的报告<sup>[7]</sup>。很快, 美国所有州都接受了这个报告确定的诊断死亡的标准: “一个人无论是循环呼吸功能不可逆的停止了或是脑包括脑干功能不可逆的停止了, 就是死亡, 应该宣布死亡”。1983 年脑死亡原则就已经基本完善, 并受到世界各国、尤其是西方国家的普遍接受, 制定了相应的诊断标准和法律<sup>[8]</sup>。

## 二、脑死亡的概念

目前对脑死亡的概念一直争论不断, 总结起来主要有三种, 即全脑死亡、脑干死亡和高级脑死亡, 各自均有优缺点, 但比较起来, 似乎全脑死亡的观点更值得探讨<sup>[9]</sup>。

1. 全脑死亡(whole brain death): 这是美国哈佛医学院的诊断标准里对脑死亡的定义, 包括脑干在内的全部脑功能的不可逆的丧失, 其最初的目的是为了辨别出那些在终止了支持治疗后肯定不能存活的患者, 即脑死亡患者, 另外在法律上使器官移植更容易接受。但对这一概念最大的异议就是那些单纯出现暂时性意识丧失的患者容易被误诊为脑死亡, 而他们的器官就有被不恰当移植走的可能。近年来也有不少学者发现脑死亡患者的脑功能并未完全丧失, 部分内分泌功能保留, 仅有 41% 的患者出现尿崩症提示了其垂体后叶功能是正常的。Mollaret 和 Goulon 发现了部分“不可逆昏迷”患者的多尿类似于糖尿病性多尿症。其次, 部分符合临床诊断为脑死亡患者的脑电图结果提示皮层活动仍然存在。Grigg<sup>[10]</sup> 报道了 56 例临床诊断为脑死亡的患者中, 有 11 例持续存在脑电活动, 2 例表现为睡眠脑电波形, 其中 1 例是在作出诊断 168 h 后记录得到的。而尸检结果是脑干的缺血性坏死而皮层相对保留。以上的原因促使美国统一法律委员会(Uniform Law Commission ULC)于 1980 年出台了“统一死亡判定法”(uniform determination of death act, UDDA)作出明确规定: 循环和呼吸功能的不可逆终止, 或包

表 1 昏迷、持续植物状态和脑死亡的区别

	自我意识	运动功能	觉醒周期	呼吸功能	脑电图	脑代谢	预期寿命	神经功能恢复
持续植物状态	无	无目的运动	完整	正常	多相 $\delta\theta$ 波, 有时慢 $\alpha$ 波	减少 50% 以上	2~5 年	非创伤性 3 个月后可见恢复, 创伤性 12 个月后可见恢复
昏迷	无	无目的运动	无	降低	多相 $\delta\theta$ 波	减少 50% 以上	不定	在 2~4 周恢复, 持续植物状态或死亡
脑死亡	无	无运动或仅有反射性脊髓运动	无	缺乏	脑电静息	缺乏	2~4 周	不恢复

括脑干在内的全脑功能不可逆终止, 死亡的判定必须符合公认的医学标准。

2. 脑干死亡 (brain stem death): 脑干死亡的概念是由英国学者首先提出来的<sup>[11]</sup>, 而且一直被应用在本国的诊断标准里, 重点强调临床上出现“深昏迷、自主呼吸停止和脑干反射消失”等特点。这一论点的支持者认为意识和认知功能的丧失是脑干上行网状结构受到破坏, 必将导致患者全脑功能的丧失而死亡。但应用这一概念主要的困难是没有合理的判断点以确信一定符合全脑死亡的诊断, 只是与其他两种类型区分开来, 而且至今没有对这一概念的修改。

3. 高级脑死亡 (high brain death): 正是由于对以上两种概念的争论, 使得一些学者提出了“高级脑死亡”的观点<sup>[12]</sup>。其实早在美国总统研究医学生物学伦理和行为委员会的报告之前就已经有此提议。认为生命活动不仅有其生物性, 而且有社会性以及更复杂的意识、认知、思维、行为等活动。把意识功能的丧失作为诊断的关键, 避开了前两种概念中其他的内容。但与其最大的冲突就是对持续性植物状态 (PVS) 患者的判断, 后者同样丧失了意识和部分皮层高级活动, 但睡眠-觉醒周期存在, 能睁眼, 甚至有眼球的追踪, 不少 PVS 患者在经过治疗后可部分或完全恢复。很显然, 这种定义是不恰当的。脑死亡诊断时要明确之间的界限 (表 1)。

### 三、脑死亡的判定标准

#### (一) 医学判定标准

目前国际上大多数国家对脑死亡的判定有不同的标准, 但多以美国哈佛医学院 1968 年标准为基础。1995 年, 美国神经病学会 (ANN) 质量标准委员会和执行委员会起草了成人脑死亡的诊断标准方案<sup>[13]</sup>, 近年, 美国公布了诊断的操作方法, 详细描述了无呼吸实验并对各种确认实验的有效性进行了评价<sup>[14]</sup>。

1. 先决条件: 临床上对脑死亡的判定需要格外的谨慎, 除了一系列仔细的中枢神经系统检查外, 还需要明确昏迷的原因, 判断其是否可逆, 鉴别开临床上容易误导的中枢神经系统征以及其他混淆的因素。例如严重的电解质、酸碱平衡紊乱, 内分泌危象, 严重的低体温 ( $\leq 32^{\circ}\text{C}$ )、低血压、药物、毒物中毒以及神经肌肉阻滞剂等。

昏迷程度的判断可通过患者对统一强度刺激的反应来评价, 如压迫眶上神经和颞下颌关节, 针刺甲床等, 观察是否出现反应性动作。脑干反射包括瞳孔对光反射、角膜反射、头眼反射、眼前庭反射和咳嗽反射。它的改变是按照从嘴到尾的顺序, 整个脑干反射的消失需要数小时, 在这期间延髓的反射可能会部分保留。对自主呼吸的存在除了观察胸腹部有无呼吸运动外, 还必须通过诱发实验来判定。无呼吸实验要求在肛温  $> 36.5^{\circ}\text{C}$ 、收缩压  $> 90\text{ mm Hg}$  ( $1\text{ mm Hg} = 0.133\text{ kPa}$ )、动脉血二氧化碳分压 ( $\text{PCO}_2$ )  $> 200\text{ mm Hg}$  的条件下实施, 脱机 8 min, 输入 100% 氧 6 L/min, 期间测动脉血气不少于 2 次, 结果判定如果  $\text{PCO}_2 > 60\text{ mm Hg}$  或超过基线水平 20 mm Hg, 仍无呼吸运动, 即为阳性。这一实验较常见的并发症为心律失常和低血压, 如发现异常, 应立即终止。

临床的诊断方法还会受到其他一些因素的影响, 比如严重的面瘫; 先前存在的瞳孔改变; 应用某些特殊药物: 镇静药、三环类抗抑郁药、抗癫痫药以及神经肌肉阻滞剂; 以及睡眠呼吸暂停和慢性肺部疾患等。故不能单纯依赖于临床方法诊断脑死亡, 推荐适当应用确认实验。

3. 确认实验: 脑死亡的诊断是临床诊断为主, 应该至少在判定 6 h 后重复评价临床结果, 以增加其可靠性。在很多情况下不能进行, 而且其敏感性和特异性又各不相同。但当不能有效的评价一些特殊的临床问题时, 需要确认实验来加以补充。而在一些国家 (如德国、瑞典等) 已经把确认实验列入了法律内容中去。

确认实验主要包括常规脑血管造影、脑电图、 $^{99\text{m}}$  铈 ( $^{99\text{m}}\text{Te}$ ) HMPAO 同位素扫描<sup>[15]</sup>、经颅多普勒超声 (TCD)、体感诱发电位。脑血管造影显示在颈动脉开口或 Willis 环处脑内缺乏血流灌注, 上矢状窦充盈延迟, 尚无有效性方面的报道, 但此种方法需要搬动患者到放射科, 而耗时至少在 1 h 以上, 同时可增加患者的肾脏毒性而不被广泛使用。脑电图曾经是用于诊断脑死亡最常用的方法, 一般用的是 16 或 18 导联的仪器, 在 70 Hz、2  $\mu\text{V/mm}$  的滤波器持续检查 30 min, 如未见到 2  $\mu\text{V}$  以上的脑电活动既认为是阳性。这种方法可能会受到其他仪器的影响而出现偏差, 而且大约有 20% 符合临床诊断标准的患者不出现脑电活动<sup>[10]</sup>。

性差,同样不可在床边进行。由于受到颅内局部病灶的影响,显影剂可能会聚集在颅内幕上或幕下,如出现这种情况,需在 24 min 之后重复此实验,因此在脑灌注压在 10 mm Hg 以下者不建议使用本方法,如和脑血管造影结合其有效性会大大提高。TCD 诊断脑死亡的标准有:舒张期血流中断或出现反向血流;收缩早期针尖样血流。它诊断的敏感性为 91.3%~99.0%,而特异性为 100%。如果完全检测不到血流不能作为脑死亡的标准,因为有 10% 的患者根本就不能通过颞窗检测到血流,除非在入院时能够检测到,而在作出脑死亡判断时血流消失。为了解决这一问题, Lampl 等<sup>[16]</sup>建议应用经眼眶入路,发现前后两个循环系统出现脑死亡典型表现者由传统方法的 79% 上升到 88%,而单一循环系统出现肯定表现的也由 88% 上升到 93%。有部分临床诊断但仍然存在脑电活动的患者能够检测出脑死亡的 TCD 改变,但血流会受到 PCO<sub>2</sub>、心输出量的影响,同时需要一定的经验和娴熟的技术,故在部分国家规定应用 TCD 的方法需要有两名以上专家参与。尽管如此,TCD 仍然是早期得出脑死亡诊断的最佳方法<sup>[17]</sup>。脑干诱发电位可在床边进行,但有报道多数患者无反应,故不能作为常用手段。

4. 各种干扰因素:临床上能够降低脑功能的原因均可能被误诊为脑死亡,但各自又有不同的特点区别于脑死亡,如各种镇静和麻醉药物中毒,可通过检测血液中的药物浓度和详细的病史来鉴别。严重低体温状态虽然在临床上与脑死亡具有很多相似的方面,但它是可恢复的,闭锁综合征的患者意识清楚是其特点。另外,临床上最容易使诊断模糊不清的是体现脑功能部分保留的迹象,有 75%~79% 的患者在确诊为脑死亡 200 h 内可出现不同形式的“自发动作”<sup>[18]</sup>,被认为是脊髓自发反射的一种表现,即便这样也不能排除脑死亡的诊断。其中包括深反射、足底屈肌反射、腹部反射的存在,典型的“Lazarus sign”表现为双上肢屈曲向前胸、肩内收和双手交叉。其他还包括头侧转、脚趾间歇性屈曲、类呼吸样运动、多汗、面红及心动过速、偶尔出现 Babinski 征阳性等。

5. 儿童脑死亡的诊断标准:由于儿童的特殊生理因素,使对脑死亡的诊断与成人稍有不同<sup>[19]</sup>:如早产儿和新生儿的颅神经反应迟钝,对新生儿的系统检查很困难,故对儿童脑死亡的诊断主要依赖以下几点:昏迷和呼吸停止同时存在;脑干反射消失;无与年龄有关的低血压和低体温;无自主运动;根据年龄决定观察和重复检查的时间,且检查结果符合成人诊断标准内容;7 d 至 2 个月婴儿 2 次检查间隔 48 h、2 个月至 1 岁的婴儿 2 次检查间隔 24 h、1 岁以上幼儿如果肯定为不可逆性病变者不需做确认实验而两次间隔 12 h,如果不能肯定脑功能是否能恢复者可延长至 24 h。

## (二)世界范围的不同标准

世界各国对脑死亡的判定的具体方法不尽相同<sup>[20]</sup>,与各自的文化背景、医学水平、宗教信仰有关,也就影响了法律

不可逆丧失为脑死亡,已经被 44 个州和哥伦比亚地区接受并纳入了法律。但在具体的执行方法上各州之间也有很大的不同,如佛罗里达州要求必须有两名医生参与诊断,1 名为经治医生,另 1 名为符合条件或有认定资格神经病学家、神经外科医生、内科医生或麻醉科医生等;而纽约和新泽西州更符合宗教的要求;维吉尼亚允许注册护士参加诊断过程。

加拿大的标准基本参照美国 AAN 的操作指南<sup>[21]</sup>

欧洲各国的标准比较统一,主要依赖临床诊断,一半以上的国家认为确认实验是“辅助”手段,而且有一半的国家要求有 1 名以上的医生参与,土耳其要求必须是心脏病学家、神经内科、神经外科、麻醉科专家作出的诊断,且需要通过一个联合的实验结果来判定。而对观察时间和判定标准也有不同,匈牙利要求对“缺氧或继发性脑损害”者观察时间延长至 72 h。英国无呼吸实验中 PaCO<sub>2</sub> 在基础水平上增加 20 mm Hg 或 > 50 mm Hg。

非洲多数国家尚无器官移植的法律规定,故脑死亡的标准也比较难接受,只有突尼斯和南非有了自己的指南。

中东国家的脑死亡受到了伊斯兰教和约旦法理学的支持,但大多数国家无执行指南。以色列国家健康委员会于 1991 年公布了标准并于 1996 年修订。

亚洲国家的执行标准类似于英国,“脑干死亡”的标准。要求患者的经治医生可以是任何专业或神经内、外科的医生。而伊朗对观察时间的要求分别为 12、24 和 36 h 不等且分别有 3 位不同的医生来执行。日本的标准有其独特的方面:CT 显示有不可挽救的病灶、明确有心脏促死的病因、检查脊髓反射、在确认脑干反射消失和脑电图呈静息电位时需要做无呼吸实验、且只有在患者鼓室膜完整和 6 岁以上者中进行。

在我国尚无脑死亡和器官移植的法律,2003 年 3 月卫生部出台了《脑死亡判定》的征求意见稿,广泛征求各界意见。

## 四、脑死亡与器官移植及医学伦理

在脑死亡概念的发展过程中一直伴随着器官移植的同步发展。而二者结合的产物称为“死亡捐献原则”,也就是指在被移植走重要躯体器官之前必须确定为死亡<sup>[22]</sup>。“什么是死亡?在何种情况下神经系统的损伤最接近死亡而能够做到移植对患者的伤害最小?”是最关键的问题,很显然,器官移植的伦理学基础同样是尊重人权、无伤害和自主原则。除了获得知情同意外,更重要的是需要规定一个捐献器官的界限,使对捐献器官的脑死亡者伤害最小<sup>[23,24]</sup>。一旦患者对此有了正确的理解,便有权决定有关自己生死的问题,而且会受到法律的支持。

器官移植在很大程度上受到文化背景的影响。日本由于特殊的历史和文化原因,使得脑死亡、尤其是器官移植的发展落后于西方国家,与现代医学的发展水平不成正比<sup>[30]</sup>。

概念已经在第三届国际穆斯林法理学大会上被大多数学者和法理学家接受,但不是在所有的穆斯林国家都能承认并实施脑死亡的诊断标准<sup>[26,27]</sup>。信奉天主教国家对脑死亡患者实施器官移植同样具有一定的难度,主要是因为他们认为身体的一部分被摘取后,身体完整性遭到破坏,会影响其死后复生<sup>[28]</sup>。

目前对脑死亡的判定有如此大的不同,重要是因为对其的理解远远不同于生物和哲学的范畴。综上所述,由最早的深昏迷,到呼吸循环的停止,直至现代的脑死亡概念,其范围和有效性难以掩盖与伦理、法律、文化、哲学和医学本身的矛盾<sup>[29]</sup>。随着器官移植需求量的增加,使这一问题显得更加突出。患者和家属需要对真正意义的生和死有个明确的划分,医生在处理和运用这些标准时也同样需要有具体的实施方法。众多的标准容易导致两种误解:可以随便选择标准或功利主义者会从个人利益出发,不能从医学或伦理学的角度做出单方面的诊断,必须依赖社会公认的准则和约束<sup>[30]</sup>。目前 Wijdicks<sup>[13]</sup>的标准是被公认和广泛使用的医学方法,由于会影响到判定结果的准确性,医生在实施的过程中应该格外谨慎,并努力理解所应用概念的基本含义,使患者家属理解死亡诊断的原理是呼吸的机械支持而不是自身的支持。随着诊断技术的不断发展,脑死亡的诊断势必将达到明确、有效而合法化。

## 参 考 文 献

- Cushing H. Some experimental and clinical observations concerning states of increased intracranial tension. *Am J Med Sci*, 1902; 124: 375-400.
- Wertheimer P, Juvet M, Descotes J. Diagnosis of death of the nervous system in comas with respiratory arrest treated by artificial respiration. *Presse Med*, 1959, 67: 87-88.
- Mollaret P, Goulon M. The depressed coma (preliminary memoir). *Rev Neurol*, 1959, 101: 3-15.
- Frykholm RP. Memorandum about the concept of 'brain death'. In: Frykholm K, ed. *The Concept of Brain Death, a Swedish Dilemma*. Stockholm: Elanders Svenskt Tryck, 1998.
- A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death *JAMA*, 1968, 205: 337-340.
- Diagnosis of brain death. Statement issued by the honorary secretary of the Conference of Medical Royal Colleges and their faculties of the United Kingdom on 11 October 1976. *BMJ*, 1976, 2: 1187-1188.
- 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.
- Settergren G. Brain death: an important paradigm shift in the 20th century. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003, 47: 1053-1058.
- Anna VS, Bryan AL. Definition and implications of death. *Hematol Oncol Clin N Am*, 2002, 16: 1397-1413.
- Grigg MM, Kelly MA, Celestia GG, et al. Electroencephalographic activity after brain death. *Arch Neurol*, 1987, 44: 948-954.
- Pallis C. ABC of brain stem death. The arguments about the EEG. *Br Med J*, 1983, 286: 284-287.
- Halevy A, Brody B. Brain death: reconciling definitions, criteria, and tests. *Ann Intern Med*, 1993, 119: 519-525.
- Wijdicks EF. Determining brain death in adults. *Neurology*, 1995, 45: 1003-1011.
- Wijdicks EF. The diagnosis of brain death. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1215-1221.
- Donohoe KJ, Frey KA, Gerbaudo VH, et al. Procedure guideline for brain death scintigraphy. *J Nucl Med*, 2003, 44: 846-851.
- Lamp Y, Gilad R, Eschel Y, et al. Diagnosing brain death using the transcranial Doppler with a transorbital approach. *Arch Neurol*, 2002, 59: 58-60.
- Lopez-Navidad A, Caballero F, Domingo P, et al. Early diagnosis of brain death in patients treated with central nervous system depressant drugs. *Transplantation*, 2000, 70: 131-135.
- Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, et al. Spontaneous and reflex movements in brain death. *Neurology*, 2000, 54: 221-223.
- Banasik KJ, Lister G. Brain death in children. *Curr Opin Pediatr*, 2003, 15: 288-293.
- Wijdicks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology*, 2002, 58: 20-25.
- Canadian Neurocritical Care Group. Guidelines for the diagnosis of brain death. *Can J Neurol Sci*, 2000, 26: 64-66.
- Robertson JA. The dead donor rule. *Hastings Cent Rep*, 1999, 29: 6-14.
- Nakata Y, Goto T, Morita S. Ethics of organ transplantation in Japan: an example of cultural transplantation in medicine. *Curr Opin Anesth*, 2001, 14: 549-552.
- van Norman GA. A matter of life and death: what every anesthesiologist should know about the medical, legal, and ethical aspects of declaring brain death. *Anesthesiology*, 1999, 91: 275-287.
- Bowman KW, Richard SA. Culture, brain death, and transplantation. *Prog Transplant*, 2003, 13: 211-215.
- Moosa E. Languages of change in Islamic law: Redefining death in modernity. *Islamabad: Islamic Research Institute*, 1999, 35.
- Fujiwara K. Liver transplantation in Japan. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*, 2001, 90: 1-3.
- Markwell HJ, Brown BF. Bioethics for clinicians; 27. Catholic bioethics. *CMAJ*, 2001, 165: 189-192.
- Capron AM. Brain Death: well settled yet still unresolved. *N Engl J Med*, 2001, 344: 1244-1246.
- Dagi FT, Kaufman R. Clarifying the discussion on brain death. *J Med Philos*, 2001, 26: 503-525.

(收稿日期: 2003-11-24)

(本文编辑: 丁云秋)