

## · 专家笔谈 ·

## 脑死亡的概念和定义

张国瑾

长期以来,人们一直把呼吸心跳停止作为死亡的依据。随着急救医学和重症监护技术的发展,一些垂死患者在人工心肺的支持下渡过了死亡难关,呼吸和心脏功能仍保持。但是,由于持久脑缺血缺氧,脑功能已发生不可逆损害,从而提出了脑死亡的概念。1968 年美国哈佛大学医学院首次提出了脑死亡的诊断标准,以后世界各国相继提出了各自的标准。迄今,哈佛标准提出已有 33 年,但各国对脑死亡的概念和标准一直争论不断。现简要讨论脑死亡的概念和定义。

## 1 脑死亡的概念

目前,脑死亡的概念主要有 3 种,即全脑死亡、脑干死亡和高级脑死亡。

## 1.1 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就明确指出,脑死亡是包括脑干在内的全脑功能丧失的不可逆状态。这一概念至今仍被许多国家采纳,但是近年来不少学者对于“全脑功能丧失”的含意颇有异议。哈佛大学医学院的 Truog 等指出,脑死亡患者的脑功能并未全部丧失,部分患者仍保留脑的部分内分泌功能。抗利尿激素的分泌是垂体后叶的功能,若垂体后叶功能失常,即可出现中枢性尿崩症,但仍有一部分脑死亡患者不出现尿崩症。Grenvik 等报道的脑死亡尿崩症的发生率仅为 8.5%,其他作者报道的发生率为 38%~87%。美国达拉斯儿童医学中心报道,脑死亡患者具有特征性的 Turner 三联征,即中枢性尿崩症、高血糖和低碳酸血症,其中中枢性尿崩症的发生率为 41%,可见相当一部分脑死亡患者并不出现尿崩症,表明其垂体后叶功能至少部分是正常的。Hohenegger 等测定 11 例脑死亡患者的抗利尿激素水平,结果均正常或增高。日本学者佐佐木等测定的结果大致相似。

脑死亡患者的垂体前叶功能也有部分保存。横田报道,脑死亡时垂体前叶激素,如生长激素、促甲状腺激素、黄体生成素、卵泡刺激素和泌乳素均增高,说明垂体前叶功能仍有部分保留。

病理学研究发现,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,仍有生存能力,尽管此时大脑其他部位的神经细胞已出现明显自溶。有田进行的病理检查发现,脑死亡后 24 h 所有 6 例丘脑下部神经细胞均具有生存能力,而 24~48 h 时 10 例中有 8 例、48~72 h 时 7 例中有 3 例、72~92 h 时 4 例中有 2 例丘脑下部神经细胞具有生存能力,说明在脑死亡后 4 d 左右约 40% 的病例丘脑下部神经细胞仍显示活细胞的特征,推测这与丘脑下部神经细胞对缺血的耐受性较高有关。有人认为,丘脑下部-垂体功能部分保存可能与垂体下动脉和被膜动脉供血尚未完全中断有关,而脑血管造影不能完全显示这种少量血循环供应。

美国哈佛大学医学院首次提出脑死亡诊断标准时强调,脑电图呈平直应作为脑死亡诊断的基本条件之一。哈佛大学标准认为,仅有脑干功能丧失并不能代表全脑死亡,脑死亡必须包括脑干和大脑功能的同时丧失。哈佛大学标准规定,当增益在 5  $\mu\text{V}/\text{mm}$  或 10  $\mu\text{V}/\text{mm}$  时,脑电图应不出现任何电活动,即不出现波幅  $>2 \mu\text{V}$  的电活动——脑电图平直(或称脑电静息),此种情况至少保持 10~20 min(也有人认为应持续 2~6 h)。但英国标准认为,脑电图对脑死亡的诊断并非必需。Pallis 报道,1 000 多例无脑干反射、无自主呼吸且脑电图平直的病例全部在数天后心跳停止,宣告死亡;147 例无脑干反射、无自主呼吸而脑电图有残余电活动者也全部死亡;而 16 例脑干反射存在,无呼吸停止,而脑电图呈平直者无一死亡。由此可见,脑电图即使有残余活动,只要脑干反射消失、呼吸停止,即可诊断为脑死亡。反之,即使脑电图呈平直,但脑干反射和呼吸正常均不会发展为脑死亡。此后,有关脑电图在脑死亡诊断中的价值一直成为各国学者争论的焦点。在我国南京、上海和武汉三次讨论脑死亡诊断标准时也出现了分歧。南京(1988)和武汉(1999)的标准均把脑电图呈平直作为脑死亡诊断的必要条件之一。但 1993 年在上海召开的海峡两岸脑死亡学术讨论会上,两地学者均同意脑电图在脑死亡的诊断中并无意义,不应作为诊断的必需条件。

脑电图不应作为脑死亡的必要条件,而只是确诊试验之一,因为并不是所有脑死亡患者的脑电图

都呈平直。美国学者 Grigg 回顾了 1986 年前发表的 8 篇有关脑死亡的文献发现,24 例仍有残留的脑电活动,多数表现为低波幅的  $\theta$ 、 $\delta$ 、 $\beta$  和  $\alpha$  波,个别呈睡眠样电活动。24 例中除 2 例失访外,其余 22 例均于 1~57 h 后死亡。Grigg 本人报道,56 例脑死亡患者中有 11 例仍有脑电活动,平均持续时间为 36.6 h(2~163 h)。11 例患者的脑电图归纳起来有 3 种表现:(1)低波幅(4~20  $\mu$ V)的  $\theta$  或  $\beta$  波,共有 9 例(16.1%)出现,持续时间长达 72 h,最后死亡。病理学检查证明大脑皮质各层、基底节、脑干和小脑均有缺血缺氧性神经元损害。(2)睡眠样活动:同步性 30~40  $\mu$ V 的  $\theta$  和  $\delta$  活动以及 60~80  $\mu$ V 10~12 Hz 的纺锤样电位,共有 2 例(3.6%)出现,持续时间长达 168 h,最后死亡。病理学检查显示脑干缺血性坏死,大脑皮质相对正常。(3) $\alpha$  样活动,以大脑前部为主,25~40  $\mu$ V,9~12 Hz,仅有 1 例(18%)出现,3 h 后死亡。尽管上述 11 例患者有残余电活动,但因脑干反射丧失,无自主呼吸,最终全部死亡。因此,用脑电图来证实脑死亡是值得商榷的。Ashwal 认为,脑电图只能证实 1/2~2/3 的脑死亡。

近年来,有些国家和地区已不再将脑电图作为诊断脑死亡的基本条件之一,而仅作为辅助检查。美国是首先提出脑电图平直作为脑死亡基本条件的国家,但是美国神经病学学会质量标准分会在 1995 年总结各国脑死亡标准和脑死亡的文献资料后提出一个新的成人脑死亡诊断标准,并明确指出:“……确诊试验只是在有些患者的临床检查不能可靠地评价时才需要。”确诊试验按敏感性顺序排列为:常规脑血管造影、脑电图、经颅多普勒超声、 $^{99m}\text{Tc}$  HMPAO 脑扫描和体感诱发电位。脑电图并不是首选的确诊试验。

此外,Wetzel 等发现,脑死亡患者可能还存在血流动力学反应。在摘取手术时的麻醉记录中看到,有些作为器官移植供体的脑死亡患者在作手术切口时常常出现明显的血流动力学反应,收缩压平均升高 31 mmHg,心率平均增加 23 次/min,表明中枢神经系统的功能并未完全停止。

综上所述,“包括脑干在内的全脑功能不可逆丧失”作为脑死亡的定义是值得探讨的。

## 1.2 脑干死亡(brain stem death)

脑干死亡的概念是由英国首先提出的。英国在 1976、1979 和 1995 年先后 3 次公布了脑死亡标准,明确规定脑死亡的判定主要根据深昏迷、自主呼吸停止靠人工呼吸机维持和脑干反射消失,而不采用任何确诊试验来证实。脑干死亡学派认为,脑干是

中枢神经系统至关重要的部位,它不仅控制着心跳呼吸中枢和全部脑神经核的功能,而且还掌握意识的“开关”。一旦脑干被破坏,一切脑干反射和呼吸功能全部消失,并且由于脑干上行网状结构的破坏而使大脑皮质的意识和认知功能丧失。因此,脑干功能丧失必将最终导致患者全脑功能丧失而死亡。Pallis 认为,在死亡的概念上脑死亡和脑干死亡是 2 个重要的里程碑:即传统的死亡→脑死亡和脑死亡→脑干死亡。实际上,在英国提出脑干死亡概念之前,美国也有人提出了相同的观点。1971 年美国明尼苏达州的 Mohandas 等发表的脑死亡标准也认为,根据临床表现即可作出诊断,他们只是没有使用脑干死亡这一术语而已。近年来,美国神经病学学会质量标准分会在总结各国脑死亡的标准并回顾相关文献后提出的成人脑死亡诊断标准中也没有把实验室检查作为诊断脑死亡的必备条件。最近,Wijdicks (2000 年)也提出了相同的观点。上述观点代表了美国的最新观点,目前美国多数州已采用这一标准。世界上同意英国观点的还有比利时、德国和我国台湾省等国家和地区。但是,当前大多数国家仍沿用哈佛大学标准或各国自己制定的全脑死亡标准。他们认为,脑干死亡不等于全脑死亡,脑干死亡是“正在走向死亡(dying)”,尚未达到全脑死亡。将一个尚未全脑死亡的患者当作死亡对待是不符合人道主义原则的,是极不慎重的。

## 1.3 高级脑死亡(higher brain death)

由于人们对“全脑死亡”和“脑干死亡”概念的批判,一些学者提出了“高级脑死亡”的观点。美国学者 Youngner 和 Bartlett 在 20 世纪 80 年代初就指出,人的知觉和认知不可逆地丧失就是死亡,尽管此时脑的某些部分(如脑干)仍保有一定的功能,但个体已死亡。他们认为,个体生命活动不仅有其生物性,而且有更重要的社会性,即每个个体不仅具有复杂的生理功能,而且还有更复杂的意识、认知、思维、行为和情感等活动,这也是人与一般生物体不同的特殊性。这些功能的丧失就标志着人的死亡,因为他们已丧失了作为人的基本特征。

这种观点显然是不恰当的,持续性植物状态(PVS)患者也丧失了意识和认知功能,但他们的呼吸心跳和血压等仍保持,患者能睁眼,有睡眠觉醒周期,甚至有眼球跟踪运动,完全是一个貌似清醒的正常人,只是对周围环境缺乏认知而已,决不能把这些患者视为死亡。更何况除少数病程过长不可能恢复的永久性植物状态患者外(按美国多学科 PVS 专题研究组的标准,外伤性 PVS 病程超过 1 年,非外伤

性 PVS 病程超过 3 个月者称为永久性植物状态), 不少 PVS 患者经过治疗是可能部分或完全恢复意识和认知功能的。因此, 把脑死亡与 PVS 等同起来是绝对错误的。近年来, 国外有人提出可以考虑将不可逆性 PVS 患者作为器官移植的供体, 但遭到绝大多数人的反对。

综上所述, 以上 3 种脑死亡概念都存在不同的优缺点。但是, 高级脑死亡的概念不易被接受, 前 2 种概念值得进一步探讨。从长远来看, 美国标准已逐渐与英国标准接近, 因此, 我们认为, 没有必要区分脑死亡和脑干死亡, 可笼统地称脑死亡。

## 2 脑死亡的定义

1968 年美国哈佛大学医学院脑死亡定义专题委员会首次提出了脑死亡的定义。他们明确提出, 当患者的心脏仍在跳动, 但脑功能已不可逆丧失, 即为脑死亡。1978 年美国颁布“统一脑死亡法 (Uniform Brain Death Act, UBDA)”, 将脑死亡定义为包括脑干在内的全脑功能不可逆终止, 并指出脑死亡的判定必须符合合理的医学标准 (reasonable medical standard)。1980 年美国统一法律委员会 (Uniform Law Commission, ULC) 的“统一死亡判定法” (Uniform Determination of Death Act, DDA) 对死亡的判定作出了明确的规定: (1) 循环和呼吸功能不可逆终止, 或 (2) 包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 (acceptable medical standard)。这一法规于 1981 年得到美国总统医学和生物医学及行为研究伦理委员会的批准。从此, 死亡的判定出现了双轨制, 即心肺死亡和脑死亡, 任何一种死亡均可判定为死亡。

英国皇家医学会于 1976 年将脑死亡定义为“脑干功能的不可逆终止” (脑干死亡)。但 1995 年皇家医学会又将脑死亡定义为“意识功能不可逆丧失和呼吸功能不可逆丧失”, 并建议将“脑死亡”改为“脑干死亡”, 因为脑干死亡脑即死亡, 脑死亡人即死亡。

1973 年国际脑电图和临床生理学会议对脑死亡的定义: 脑死亡包括小脑、脑干直至第一颈髓功能的不可逆终止。

澳大利亚 (1999) 和新加坡 (2000) 的脑死亡定义均为全部脑功能不可逆终止。

早在 1968 年由日本脑电图学会提出的日本脑死亡定义为, 脑死亡是包括脑干在内的全脑功能丧失的不可逆状态。以后虽多次对诊断标准进行过修改, 但脑死亡的定义基本无变化。

大多数欧洲国家都采用了全脑功能不可逆终止的定义。

(收稿日期: 2003-07-05)

## · Cochrane 评价 ·

### 经皮穿刺腔内血管成形术和支架置入术治疗颈动脉狭窄

背景: 对于颈动脉狭窄, 特别是那些不适合手术治疗的病变, 颈动脉经皮穿刺腔内血管成形术可能是一种有效的非手术治疗方法。

目的: 比较颈动脉经皮穿刺腔内血管成形术与颈动脉内膜切除术 (适合手术治疗者) 或内科治疗 (不适合手术治疗者) 的疗效。

检索策略: 检索了 Cochrane 卒中组试验资料库 (最后检索时间为 1997 年 8 月), 还与该领域的研究者和球囊导管制造商进行了联系。

选择标准: 比较颈动脉狭窄患者 (有症状或无症状) 行经皮穿刺腔内血管成形术 (辅助或不辅助支架置入) 和颈动脉内膜切除术, 或经皮穿刺腔内血管成形术加最佳内科治疗与单纯最佳内科治疗的疗效的随机试验。

资料收集和分析: 由 2 位评价者独立实施纳入标准。

主要结果: 没有发现完整的试验。有 2 项试验正在进行之中。

评价者的结论: 还没有足够的证据来评估颈动脉狭窄者行经皮穿刺腔内血管成形术的相对效果。

引文: Crawley F, Brown MM. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting for carotid artery stenosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software.

(曲东锋)