

专 论

脑死亡研究进展

中国 协和医科大学 北京协和医院 李舜伟, 北京 100730

关键词 脑死亡 诊断标准

中图分类号 R741 文献标识码 A

脑死亡的概念

当前脑死亡概念主要有三种:

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提出:“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,脑死亡患者的全脑功能并非完全丧失,部分患者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%,可见相当一部分患者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。据有田统计,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 40~60 ml/(100 g·min),当 rCBF 下降到 18~20 ml/(100 g·min)时,脑电活动阻抑,出现平直波,下降到 15 ml/(100 g·min)时体感诱发电位消失, Astrup 将这一阈值称之为“大脑皮层活动衰竭阈”,当 rCBF 下降到 10 ml/(100 g·min)或以下时,细胞内外离子梯度消失,称之为“离子泵衰竭阈”,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步进行的,有一个过程。

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呈平直线并不能证明患者已经处于死亡。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。

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、呼吸中枢所在地。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。

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 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延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。

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。

态, 所以并不为大多数学者所接受。

脑死亡的判定

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($5 \sim 6^{\circ}\text{C}$)血液循环停止可长达 5 h 之久, 患者呼吸和心跳均停止, 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。

脑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、脑干反射消失和无自主呼吸三个临床体征是最主要的, 下面就这三个主要临床体征加以分析。

1. 关于深昏迷: 一般情况下, 当患者陷入深昏迷状态时, 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。Sapossnik 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。I-van 报告 52 例脑死亡患者有深反射者占 35%, 阳性足跖反射 35%, 腹壁反射 40%。因此, 有脊髓反射性活动的病例不能排除脑死亡的诊断。

2. 关于脑干反射消失: 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

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等 5 项。

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 (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。

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(CA)。

1. 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, 但以后争论颇多。Grigg 报告 56 例脑死亡患者, 其中 11 例仍有脑电活动, 持续时间平均为 36.6 h (2~163 h)。这 11 例脑电活动有三种表现: ① 低波幅的 θ 波或 β 波, 共 2 例; ② 呼吸样活动, 共 2 例; ③ 样活动, 共 7 例。

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。

Pallis 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,而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。

2. 诱发电位(EPs): 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。

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患者和脑死亡患者分别作 SEP 检查,发现昏迷患者 P14 无一例消失,而脑死亡患者 100% 消失,因此特异性很高。最近有人对 13 例昏迷患者作 N18 测定,结果 12 例仍存在;而 12 例脑死亡的患者则 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。

3. TCD: 1987 年 Ropper 首次用 TCD 观察脑死亡, 1999 年 Hadani 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。

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, 但搬动危重患者不易;操作本身有创伤性;造影剂对移植的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: 搬动危重患者不易、价格昂贵、后颅凹循环不能显示等限制了使用。

对判定脑死亡的意见 在这方面,多数国家的意见很不一致。英国和波兰认为临床诊断已经足够,不必进行实验室检查,我国台湾省也倾向于这一观点。其他国家则认为必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 EEG、EPs、TCD 和 CA 为最多,欧洲国家大多数持这种态度。

Flower 等(2000 年)回顾密西西比大学放射科 71 例脑死亡患者,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 例患者全部做了核素脑扫描,除 1 例外,其它 70 例

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的方法,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患者至少>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,目前只有美国学者 Wijdicks 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 岁到 18 岁,12 h;18 岁以上,按成人标准。

脑死亡判定的医生数

各国很不一致。Wijdicks(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%)只需一名医生,24 个国家和地区(34%)需 2 名医生,11 个国家和地区(16%)需要 2 名以上的医生,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。

参考文献

- 1 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(19): 2184.
- 2 Pallis C. ABC of brain stem death: the arguments about the EEG. BMJ, 1983, 286: 284.
- 3 Wijdicks E. Determining brain death in adults. Neurology, 1995, 45: 1003.
- 4 Wijdicks E. The diagnosis of brain death. N Engl J Med, 2001, 344: 1215.
- 5 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.
- 6 Saposnik G, Bueri JA, Maurino J, et al. Spontaneous and reflex movements in brain death. Neurology, 2000, 54: 221.
- 7 Benzel EC, Mashburn JP, Conrad S, et al. Apnea testing for the de-

表 1 不同类型急性脑血管病病人血糖水平与病死率

	脑出血组				脑梗死组				合计			
	例数	存活	死亡	病死率%	例数	存活	死亡	病死率%	例数	存活	死亡	病死率%
高血糖组	21	9	12	57.14 *	27	18	9	33.33 *	48	27	21	45.83 *
非高血糖组	32	25	7	21.88	33	31	2	6.06	65	56	9	12.31

与非高血糖组比较 * $P<0.01$

表 2 急性脑血管病病人血糖均值与转归 (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

	脑出血组		脑梗死组		合计	
	例数	血糖	例数	血糖	例数	血糖
死亡组	19	9.06 \pm 1.14 *	11	7.88 \pm 1.14 **	30	8.61 \pm 1.02 *
存活组	34	6.26 \pm 1.43	49	6.16 \pm 1.32	83	6.54 \pm 1.15

与存活组比较 * $P<0.05$ ** $P<0.01$

讨 论

本组资料显示,病例中高血糖组的病死率明显高于非高血糖组,死亡组的血糖均值亦显著高于存活组。

急性脑血管病早期血糖增高的原因意见尚不一致,大多认为是在应激状态下,皮质醇、生长素、肾上腺素、内啡肽的异常分泌可使胰高血糖素分泌增加所致;亦有人认为是卒中后组织对胰岛素的敏感性降低,血浆葡萄糖不能从循环中有效消除所致^[1];还有人提出高血糖症可能是由于颅内血肿、水肿等因素对下丘脑及垂体的刺激或损伤所引起的生长因子分泌增加,而生长激素对胰岛素有拮抗作用,促进脂肪分解抑制葡萄糖利用,使血糖增高^[2];或与下丘脑室旁核破坏,使血糖代谢紊乱有关^[3]。

国外文献报道急性脑血管病病人早期血糖水平增高者多预后不良,入院血糖水平与脑血管病的严重程度有关,反应性血糖增高影响近期预后^[4]。及时纠正高血糖的同时能使脑卒中患者预后得到改善。实验研究表明,胰岛素治疗在急性脑梗死的疗效观察中既能降低血糖,又是一种缺血性脑损伤的神经保护剂^[5]。

通过本组资料表明,急性脑血管病患者发病后血糖越高,预后越差,观察急性脑血管病患者发病早期血糖水平对判断病情、指导治疗及估计预后都具有一定的参考价值。

参 考 文 献

1 陈葵,李虹伟,徐忠宝,等.脑卒中患者胰岛素抵抗状态分析.中风与神经疾病杂志,1998,15:92.
2 贾天成.脑出血的高血糖症与脑脊液生长素和血清胰岛素的关系.中华神经精神科杂志,1992,25:103.
3 黄大有.实验诊断的理论基础与临床意义.北京:人民卫生出版社,1985.219-229.
4 Woo E, Chan YW, Yu YL, et al. Admission glucose level in relation to mortality and morbidity outcome in 252 stroke patients. Stroke, 1988, 19:185.
5 周成业,邵蓓,徐惠琴,等.胰岛素治疗 63 例急性脑梗死的疗效观察.中国危重病急救医学,2002,14(1):52.

(2002-11-20 收稿 2003-08-05 修回)

(上接第 123 页)

Neurosurg 1992, 76: 1029.
8 Practice parameters for determining brain in adults (summary statement). The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 1995, 45: 1012.
9 Goudreau JL, Wijdicks EF, Emery SF. Complications during apnea testing in the determination of brain death: predisposing factors. Neurology, 2000, 55: 1045.
10 Grigg MM, Kelly MA, Clesia GG, et al. Electroencephalographic activity after brain death. Arch Neurol 1987, 44: 948.
11 Green JB, Lauber A., Return of EEG activity after electrocerebral silence: two cases reports. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1972, 35: 103.

brain death. South Med J, 2000, 93: 364.
13 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.
14 Sonoo M, Tsai-Shozawa Y, Aoki M, et al. N18 in median somatosensory evoked potentials; a new indicator of medullary function useful for the diagnosis of brain death. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1999, 67: 374.
15 Flowers WM Jr, Patel BR. Accuracy of clinical evaluation in the determination of brain death. South Med J, 2000, 92: 203.
16 Wijdicks E. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology, 2002, 58: 20.

(2003-02-14 收稿)