

# 脑死亡标准研究的历史回顾

曹树平 张国瑾

【中图分类号】R742

【文献标识码】A

【文章编号】1004-1648(2004)02-0146-03

脑死亡的概念是 1959 年法国学者 Mollaret 和 Goulon 提出的,当时命名为“超昏迷”(le coma depasse)<sup>[1]</sup>。1968 年美国哈佛大学医学院正式制定了脑死亡诊断标准<sup>[2]</sup>。但是,实际上“脑死亡”这一现象或综合征早在 19 世纪,自从开始用人工方法辅助停止的呼吸时就已出现。最早创用人工呼吸的是 Hall (1856),他使用旋转推动患者躯体的方法促使患者被动呼气。1858 年 Silvester 使用人工呼吸方法使患者维持生命数小时至 1 d。1898 年 Duckworth 采用反复按压胸骨及人工呼吸抢救一些因脑部疾病所致呼吸停止的患者,使循环功能维持数小时。最早提出呼吸暂停与颅内压增高关系的是 Leyden (1898)。1894 年 Horsley 在“大脑受压的死亡模式及其预防”一文中报道用人工呼吸方法进行复苏。1902 年现代神经外科之父 Cushing 报道 1 例脑脓肿所致颅内压增高造成呼吸停止,连续进行人工呼吸 23 h 直至心跳停止<sup>[1]</sup>。20 世纪 50 年代美国及欧洲流行脊髓灰质炎,铁肺被广泛应用于呼吸肌麻痹的治疗,由于其价格昂贵、体积庞大,未能广泛推广。后来,瑞典医生 Ibsen 发明压缩气囊间歇正压呼吸的方法取代了笨重复的铁肺。1950 年 Engstrom 研制出世界第一台容量转换型呼吸机使正压通气的研制达到一个新的高度。1960 年以机械通气为支柱的重症监护病房(ICU)开始出现。从此,机械通气装置发生日新月异的改进<sup>[1]</sup>。呼吸机的广泛应用使死亡的概念发生根本性改变。千百年来人们普遍认为,只有呼吸心跳停止才能判定死亡,但是使用机械通气后患者可以较长时间维持呼吸及循环功能,维持身体其他脏器的血液供应,但是脑循环由于颅内压超过脑的灌注压而仍处于循环停止状态,这时尽管呼吸及心脏功能维持,但脑功能已丧失且不可逆转,从而出现死亡的另一定义——神经学定义,即脑死亡。

1956 年 Loftstedt 和 von Reis 使用 Engstrom 的呼吸装置抢救 6 例致死性颅内病变的患者。患者呼吸停止、反射消失、血压降低、多尿和低温,在插管后进行机械通气,动脉血管造影脑内无血流,患者在机械通气下维持 2~26 d 后心跳停止。尸检发现全部病例都有不同程度的脑软化,其中 1 例机械通气 26 d 的死者脑已全部破坏呈粥样(自溶),病理学家称之为“呼吸器脑”(respirator brain)<sup>[1]</sup>。1959 年 Westheimer、Jouvet、Descotes 提出,关闭呼吸机造成呼吸性酸中毒以刺激呼吸中枢,观察呼吸中枢的功能是否存在<sup>[1]</sup>。数月后法国学者 Mollaret 和 Goulon 发表著名论文“le coma depasse”(超昏迷),以神经学标准定义死亡。文章发表在法国著名杂志“Revue Neurologique”上,报道 23 例超昏迷患者中 20 例为原发性颅内病变,3 例为心跳呼吸停止后脑病,大多数病例是由于颅内压过高使脑循

环“闭塞”所致。遗憾的是,当时未能得到欧洲以外国家的重视。1968 年美国哈佛大学医学院脑死亡专题委员会在美国医学杂志的专题讨论中发表了题目为“不可逆性昏迷的定义”(A definition of irreversible coma)一文。文中尽管没有正式提出脑死亡的命名,但在总结中把这种不可逆昏迷称为脑死亡征候群(brain death syndrome)。专题委员会把这种不可逆性昏迷视为死亡的新标准,提出脑死亡的定义为全脑功能不可逆性丧失,其判定标准要求患者必须无感受性及无反应性,即使用最强烈的疼痛刺激也不引起呻吟、肢体回缩或呼吸加速等反应,持续 1 h 以上。无自主呼吸应通过关闭呼吸机 3 min 的呼吸暂停试验证实。标准中的无反射是指全部脑干反射。脑电图(EEG)在增益放大至 5~10  $\mu\text{V/mm}$  时不应出现电活动——平直 EEG(或称脑电静息或等电位 EEG)。上述所有试验应在 24 h 后重复无变化。从此,脑死亡这一命名被全世界广泛采用<sup>[2]</sup>。1968 年两位德国医师 Renin 和 Kaufer 在 Minnesota 医学杂志上发表“The dissociated brain death”(分离性脑死亡)为题的文章,他们采用 Schwab 的标准,并指出 EEG 是唯一能客观评定大脑功能的检查。作者强调症状的不可逆性,必须排除代谢障碍,报道的 12 例均在 60 h 内心跳停止<sup>[1]</sup>。1969 年 Adams 和 Jegquier 在瑞士医学周刊上发表题为“脑死亡综合征”的文章,强调本综合征是一种临床诊断,必须根据 EEG 作出诊断<sup>[1]</sup>。1969 年 Beecher(哈佛医学院脑死亡专题委员会主席)在新英格兰杂志上以编者按的名义指出,哈佛标准中的 EEG 检查并非必须,从而修订了他本人参加制定的标准,但认为 EEG 可提供有价值的参考。1971 年 Mohandas 和 Chou 对哈佛标准提出挑战,指出对于颅内病变的患者来说,脑干的不可逆损伤是“不可逆的关键”。脑死亡应根据临床判定。无自主呼吸在脑死亡的判定中具有重要的价值,主张关闭呼吸机的时间为 4 min。脑干反射消失并持续 12 h 以上无变化。EEG 对脑死亡的判定并非必须,即使脑干完全自溶,有些脑死亡病例仍有脑电活动,如果临床符合脑死亡的标准,不必再做 EEG 检查<sup>[3]</sup>。上述规定被称为 Minnesota 标准,这一标准后来对英国脑死亡标准的制定产生重大影响。1976 年英国皇家医学会发表的备忘录中首次提出“脑干功能的永久性丧失即脑死亡”。这一概念后来成为英国脑死亡的法典,其内容包括:(1)脑干功能丧失可以根据临床检查判定。(2)判定功能的不可逆性应根据:有不可逆的结构性脑损害;排除一切脑干功能丧失的可逆性原因是(低温、药物、严重代谢障碍)确定的。1979 年英国皇家医学会发表第二个备忘录明确指出脑死亡等于死亡。1995 年皇家医学会再次重申,脑死亡的判定不需要实验

把“脑死亡”改称为“脑干死亡”。备忘录指出,死亡概念的演变存在两个重要的里程碑,从经典死亡→全脑死亡,从全脑死亡→脑干死亡。英国学者认为,今后应避免使用“脑死亡”的术语,因为脑干死亡脑即死亡,脑死亡人即死亡<sup>[4,9]</sup>。

关于观察的时间应根据具体情况确定,缺血缺氧性损伤需较长时间观察,而严重颅脑损伤或颅内出血则仅需数小时。呼吸暂停试验应包括充氧,呼吸暂停期间持续给氧,吸入 5% 的 CO<sub>2</sub> 和 O<sub>2</sub> 混合气体,使 PaCO<sub>2</sub> 提高到 50 mmHg 以上,有严重慢性呼吸机能不足时应请专科医生处理后再进行检查。

1977 年在美国国家神经病学与语言交流障碍及卒中研究所的倡议下成立美国大脑死亡多中心协作组,试图制定一个更完善的脑死亡标准。研究组前瞻性地研究 503 例昏迷及呼吸停止的病例,187 例大脑无反应、呼吸停止、EEG 静息,诊断为大脑死亡,最后 185 例(99%)死亡,证明这一标准是可靠的<sup>[5]</sup>。但是这一标准的关键性错误在于把“大脑死亡”(cerebral death)等同于“脑死亡”。“大脑死亡”不同于颅腔内全部神经活动的不可逆转终止,而且也完全排除了脑干功能的丧失。1981 年 7 月美国总统医学和生物医学及行为研究的伦理委员会在征得美国医学会、美国律师协会及统一州法律委员会的赞同后制定了“统一死亡判定法”。法规规定:“当个体遭受循环及呼吸功能不可逆停止,或全脑包括脑干在内的全部功能不可逆停止,即为死亡,死亡的判定必须符合医学标准”。判定死亡可以有两种不同标准,即心肺死亡和脑死亡,法规明确规定无论何种死亡的判定都必须具备两个条件:(1)功能停止(cessation of function);(2)不可逆性(irreversibility)。脑死亡必须包括大脑功能(cerebral function)丧失,如深昏迷(无感受性及无反应性),必要时可根据 EEG 或脑血流检查证实,以及脑干功能丧失,各种脑干反射全部丧失,自主呼吸停止。不可逆性的判定必须具备以下 3 个条件:(1)导致脑功能丧失的原因必须明确;(2)排除脑功能恢复的可能性;(3)脑功能丧失必须持续一定时间,不同情况所需观察的时间不同。经 EEG 证实的脑死亡只需观察 6 h,未经实验室检查证实至少应观察 12 h,缺氧性脑病应观察 24 h<sup>[9]</sup>。美国总统委员会的“统一死亡判定法”目前已被世界大多数国家所接受。美国 51 个州区也都根据统一法制定了各州的死亡判定法。

1994 年美国神经病学会(AAN)在回顾 1981 年美国总统委员会的脑死亡标准时,发现其不足之处,需进一步补充。该标准对脑干功能的临床检查缺乏具体说明,对类似脑死亡的情况缺乏描述,对呼吸暂停试验缺乏详细描述以及对证实试验的适应证及有效性未加说明。为此,美国神经病学会决定对脑死亡(成人)的判定标准进行重新制定。学会在 Wijdicks 的领导下全面复习了 1976~1994 年 MEDLINE 上有关脑死亡的全部文献及相关书籍,最后在 *Neurology* 杂志(1995 年)发表了“成人脑死亡的判定”及“判定成人脑死亡的实用参项”两文。对脑死亡判定的先决条件、临床三大主征及证实试验进行了详细描述,并明确指出,“脑死亡判定的依据是临床上全部脑干功能的不可逆性丧失”。呼吸暂定必须通过呼吸暂停试验证实,文章对呼吸暂定试验的先决条件、检查方法和步骤作出

检查不能可靠评价时才需进行<sup>[7]</sup>。目前看来,美国神经病学会的标准采取世界各国标准之长,取消了不必要的条款,使脑死亡的标准更贴近临床实际,操作性更强、更可靠。因此,此标准已被世界许多国家所采纳。

日本的脑死亡判定标准从 1976 年以后经历了几次修订,1969 年日本脑电图学会提出了脑死亡判定的初步报告,于 1974 年首次在“日本医事新报”正式发表,内容基本与哈佛标准相同。但强调血压下降,持续低血压。1985 年竹内一夫提出了“竹内标准”强调前提条件和除外因素,血压下降不再作为诊断条件,这一标准后来被厚生省采纳,故又称厚生省标准。竹内于 1991 年对原来标准作了一次修订,作为补遗,提出判定脑死亡时应排除休克。1999 年厚生省脑死亡研究班发表了“脑死亡的法律判定”,内容与竹内标准相似,但强调生命体征的确认,即深部体温不应< 32℃,收缩压应> 90 mmHg,心电图无严重心律失常<sup>[8]</sup>。

我国台湾省于 1983 年就开始对“脑死亡的定义”进行了研究,成立了专业委员会。1983 年 8 月提出制定脑死亡的初步指南,包括先决条件、排除因素、脑干功能测试、呼吸暂停试验、重复检查及观察时间,标准明确指出 EEG 对脑死亡的判定并无实际价值。

1986 年 6 月在南京召开的心肺脑复苏专题座谈会上首次提出了我国脑死亡诊断标准草案,标准与哈佛标准近似,仅增加阿托品试验,标准中的三大主征(深昏迷,自主呼吸停止,脑干反射全部或大部消失)为脑死亡诊断的必要条件,阿托品试验及 EEG 为辅助条件。1993 年首届海峡两岸脑死亡医学研讨会上海召开,但是会议没有形成一致认可的脑死亡诊断标准。1999 年在武汉召开了我国脑死亡标准——专家讨论会,会上制定了我国的诊断标准(草案)。内容基本与哈佛标准四项内容相同,脑干反射中增加眼心反射及阿托品试验。

香港地区的脑死亡诊断标准(1995)是根据联合王国皇家医学会 1976 年制定的标准及 1993 年澳大利亚及新西兰重症监护协会的“脑死亡及器官移植指导方针”制定的。标准内容与英国标准基本相同,强调先决条件与临床三大主征为主要依据,不要求 EEG 证实,但是若临床检查不能正确判定时可行脑血管造影或放射核素检查。

2002 年 Wijdicks 调研了 80 个国家的脑死亡标准,发现各国一致重视脑干反射方面的神经系统检查,但呼吸停止的测验方法(apnea test),观察脑死亡所需时间以及认同脑死亡的医生人数等方面仍存在分歧<sup>[10]</sup>。

## 参考文献

- 1 Wijdicks EFE. Brain Death. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. 285
- 2 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
- 3 Mohandas A, Chou SN. J Neurosurg, 1971, 354: 211
- 4 Pallis G, Harley DM. ABC of Brainstem death. 2nd ed. London: British Medical Journal Publishing Group, 1996. 724

- 6 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 problem in medicine and biomedical and behavioral research. JAMA. 1981; 246: 2184
- 7 American Academy of Neurology. Neurology, 1995; 45: 1012
- 8 Takeuchi K. The Society for Treatment of Coma. 1998; 7: 3

- 9 Criteria for the diagnosis of brain stem death; review by a working group convened by the Royal College of physicians and endorsed by the Conference of Medical Royal Colleges and Their Faculties in the United Kingdom. J R Coll Phys Lond, 1995; 29: 381
- 10 Wijndicks EFM. Neurology, 2002; 58: 20

(收稿日期 2003-06-20 修回日期 2003-09-29)

## ·临床研究·

# 脑梗死患者抗凝系统的动态变化及其临床意义

李运刚 巩法莲 潘旭东 韩仲岩

【中图分类号】R743.32

【文献标识码】D

【文章编号】1004-1648(2004)02-0148-01

为探讨抗凝系统在脑梗死发病中的作用及其意义,我们测定了102例脑梗死患者血浆蛋白C(PC)、活化蛋白C(APC)、总蛋白S(TPS)、游离蛋白S(FPS)、抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)及凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)水平的变化。现报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 对象 脑梗死组:男45例,女57例;年龄36~87岁,平均58.2岁;均符合全国第四届脑血管病会议修订的诊断标准,并经头颅CT或MRI检查证实。排除标准:(1)有糖尿病、肿瘤、感染、手术及心、肝、肾功能不全者;(2)1个月内使用抗凝及避孕药者;(3)血压 $>22.6/13.3$  kPa者。按脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准分为:轻型组(0~15分)46例,中型组(16~30分)34例,重型组(31~45分)22例。对照组:30名,男17名,女13名;年龄30~70岁,平均57.2岁;体检正常,均经CT或MRI排除脑梗死,无其他血栓性疾病史及卒中家族史。两组年龄、性别经统计学分析无差异( $P>0.05$ )。

1.2 方法 脑梗死组在急性期(发病3 d内)和恢复期(发病21 d后)各采静脉血5 mL,对照组采静脉血1次,以 $0.109$  mol/L枸橼酸钠抗凝,3000 r/min离心10 min,收集血浆,置 $-20^{\circ}\text{C}$ 以下保存待测。采用ELISA双抗体夹心法测PC、FPS、TPS及TAT含量,显色底物法测APC及ATⅢ活性。统计学方法用 $t$ 检验及方差分析。

2 结果 脑梗死组急性期血浆PC、FPS、ATⅢ水平均低于对照组,差异均有显著性(均 $P<0.05$ ),恢复期差异均无显著性(均 $P>0.05$ );APC、TAT水平在急性期和恢复期均高于对照组(均 $P<0.01$ );TAT急性期高于恢复期,差异有显著性( $P<0.01$ );TPS含量与对照组相比差异无显著性( $P>0.05$ )。重型组PC、FPS水平均显著低于轻型组( $P<0.05$ ;  $P<0.01$ ),中型组FPS水平显著低于轻型组( $P<0.05$ );TAT重型组高于轻型组( $P<0.05$ )。各型之间血浆APC、TPS、ATⅢ水平均无差异(均 $P>0.05$ )。

3 讨论 抗凝血因子缺乏与静脉血栓形成关系密切,而与缺血性脑血管病的关系尚未确定。本研究表明脑梗死急性期

PC、FPS、ATⅢ水平低于对照组,差异显著,恢复期无差异,与Yamazaki等<sup>[1]</sup>报道基本一致。脑梗死患者急性期凝血酶大量活化,凝血机能亢进必然消耗PC、FPS、ATⅢ,加之血管内皮细胞受损,抗凝因子合成减少,故PC、FPS含量和ATⅢ活性的下降与消耗及合成减少有关。脑梗死恢复期随着血栓的溶解、吸收,以及损伤的血管内皮不断修复,因而ATⅢ活性、PC及FPS水平逐渐升高,与对照组无差异。提示PC、FPS显著降低与脑梗死患者急性期血液高凝状态和血栓形成有关。TAT是凝血酶与ATⅢ结合形成的复合物,结合方式是凝血酶与ATⅢ首先形成复合物,然后水解ATⅢ精氨酸385位以后的肽链,精氨酸残基与凝血酶的丝氨酸活性中心结合,形成二价酯键为1:1结合,从而使凝血酶灭活。TAT的水平反映了体内凝血酶大量形成和机体适当的抗凝反应,是凝血激活的一个特征。本研究结果表明,脑梗死患者急性期TAT比对照组明显升高,这与Altes等<sup>[2]</sup>的报道一致。恢复期TAT含量下降,仍高于对照组,说明脑梗死患者恢复期存在着高凝状态,故应积极采取措施,预防再梗死。本研究结果还表明,脑梗死患者急性期APC水平较对照组明显升高,并且在恢复期尚未降至正常水平。此种变化可能是由于脑梗死患者急性期动脉粥样硬化斑块破裂组织因子释放,导致组织因子途径启动凝血,凝血酶大量活化,必然激活没有活性的PC;同时伴有血管内皮细胞破坏,损伤的内皮细胞释放出大量血栓调节蛋白,加速PC激活为APC。因而脑梗死时,血浆APC呈明显代偿性升高,反映了体内血栓形成的危险性。本研究显示血浆PC、FPS水平的变化与脑梗死患者的病情有密切的关系。随着病情的加重,PC、FPS水平显著下降。故测定血浆PC、FPS水平有助于对脑梗死患者的病情及预后判断。

## 参考文献

- 1 Yamazaki M, Uchiyama S, Maruyama S. Alterations of haemostatic markers in various subtypes and phases of stroke. Blood Coagul Fibrinolysis, 1993; 4: 707
- 2 Altes A, Abellan MT, Mateo J, et al. Hemostatic disturbances in acute ischemic stroke; a study of 86 patients. Acta Haematol, 1995; 94: 10

(收稿日期 2003-12-22)