

脑死亡患者的自主呼吸激发试验应用与安全

段楷¹, 伍民生²

(1. 广西中医药大学, 南宁 530001; 2. 广西中医药大学附属瑞康医院重症医学科, 南宁 530011)

中图分类号: R741

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2020)16-3244-06

摘要: 脑死亡是指包括脑干在内的全脑功能的不可逆转丧失, 其判定是一个复杂的过程。在强烈的呼吸刺激(呼吸性酸中毒)下诱发自主呼吸是脑干功能的重要标志, 因此自主呼吸激发试验(AT)是脑死亡判定的关键组成部分之一。由于试验期间所有呼吸机支持暂时被移除且允许动脉血二氧化碳分压升高, 所以该过程需密切监测患者生命体征。虽然 AT 已被广泛应用, 但目前仍缺乏可用于预防其并发症的实际程序、监测参数和基于证据的安全措施共识, 未来需进一步研究。

关键词: 自主呼吸激发试验; 脑死亡; 体外膜肺氧合; 呼吸机自动触发

Application and Safety of Apnea Test for Patients with Brain Death

DUAN Kai¹, WU Minsheng²

1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530001, China; 2. Intensive Care Unit, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China

Corresponding author: WU Minsheng, Email: bnn5839160@sohu.com

Abstract: Brain death refers to irreversible loss of whole brain function including brainstem, and its determination is a complicated process. Spontaneous respiration induced by intense respiratory stimulation (respiratory acidosis) is an important marker of brainstem function. Therefore, apnea test (AT) is one of the key components in the determination of brain death. Since all ventilator support is temporarily removed during AT and partial pressure of carbon dioxide in arterial blood is allowed to rise, the patients' vital signs should be closely monitored during this process. Although AT has been widely used, there is still no consensus on the practical procedures, monitoring parameters and evidence-based safety measures that can be used to prevent its complications, and further research is needed in the future.

Key words: Apnea test; Brain death; Extracorporeal membrane oxygenation; Ventilator auto-triggering

随着呼吸机的出现, 加上侵入性的生理支持, 1959 年的医学文献中开始提出脑死亡, 并试图将神经功能的停止与心肺功能的停止分开^[1]。半个多世纪以来, 脑死亡判定在多数国家已逐渐统一, 但仍有部分差异^[2]。准确及时的脑死亡判定不仅可以优化医疗资源的利用, 包括医师的时间和精力、药物、医疗设备和重症监护病房病床, 还可以提高移植器官的功能质量, 且持续的死亡治疗可被视为侵犯患者的尊严^[3]。2013 年我国国家卫生健康委员会(原国家卫生和计划生育委员会)脑损伤质控评价

中心发布了《脑死亡判定标准与技术规范》, 其中自主呼吸激发试验(apnea test, AT)是临床判定脑死亡的重要组成部分之一^[4], 它的主要作用是通过高碳酸血症刺激患者脑干呼吸中枢产生自主呼吸反射来判断患者是否保留脑干功能。虽然 AT 完成率受到限制, 但多数国家仍将 AT 作为脑死亡判定标准中不可或缺的项目之一^[2]。一份中国脑死亡判定调查显示, 50.7% 的患者完成了 AT, 但 42.0% 的患者由于生命体征不稳定而中止测试^[5]。随后脑损伤质控评价中心推出《中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版)》, 在 AT 方面主要强调加强器官支持和生命支持^[6]。现就 AT 的应用、并发症、监测和预防项目等予以综述, 以提高 AT 的

可行性和完成率。

1 AT 概述

1.1 先决条件 在试验之前,需满足试验先决条件,即核心温度 $\geq 36.5^{\circ}\text{C}$ 、收缩压 $\geq 90\text{ mmHg}$ ($1\text{ mmHg}=0.133\text{ kPa}$) (或平均动脉压 $\geq 60\text{ mmHg}$)、动脉血氧分压 $\geq 200\text{ mmHg}$ 及动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)为 $35\sim 45\text{ mmHg}$ (慢性二氧化碳潴留者 $\text{PaCO}_2 > 45\text{ mmHg}$) ,否则应给予升温、升压、100% 氧气预氧合 $10\sim 15\text{ min}$ 、减少通气量以增加 PaCO_2 等相应处理。一项对 2008—2012 年接受过 AT 的脑死亡患者的调查显示,在符合标准的前提条件下,充分的预氧合可最大限度地减少心血管并发症发生^[7]。

1.2 方法 进行 AT 的具体方法各国、机构间存在部分差异,但核心程序相同。我国第二版脑死亡判定标准与操作规范中的 AT 方法为:①进行 AT 之前,先采集初始动脉血气样本以记录 PaCO_2 的初始水平,用于判断最终 PaCO_2 的变化值。②将机械通气与患者断开,然后将氧导管通过人工气道置于隆突水平,通过该氧导管以 6 L/min 输送 100% 氧气^[6]。这可确保通过支气管内的气体置换向血液输送足够的氧气,且即使在没有呼吸运动的情况下也能扩散到肺泡,但该方法可能出现严重的并发症(气压伤、气胸、空气滞留等)^[8-9]。此外,放置在人工气道中的氧导管,其氧气流量可能会影响二氧化碳的升高和消除。③脱离呼吸机 $8\sim 10\text{ min}$ 后进行 PaCO_2 复查,但根据呼吸暂停时 PaCO_2 的预期上升(在正常生理条件下为 $3\sim 4\text{ mmHg/min}$) ,在固定时间复查的 PaCO_2 结果可能会不同。因为在疾病终末期和脑死亡的条件下, PaCO_2 与二氧化碳的产生之间的关系可能会有很大差异^[10]。

上述 AT 程序均有一个共同目标:提高 PaCO_2 ,并观察患者是否有任何自发呼吸运动以反映脑干功能。但自发性呼吸的运动可能是微弱的,因此必须密切观察患者胸部和腹部的运动情况,同时整个试验过程须密切监测患者血氧饱和度、血压、心率及心律等,如果出现明显异常立即终止试验。然而,在临床实际应用中仍面临诸多问题,如患者肺功能差而不能耐受试验、患者正接受体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗等。

2 AT 的应用

2.1 肺功能严重受损下的应用 对于基础肺功能差,在 AT 期间,通过先前的预氧合和氧导管吹入氧气,但仍不能耐受标准的 $8\sim 10\text{ min}$ 的脱机试验患者,可参考国外建议采用 100% 氧气的持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)作为补充选择^[11-12]。在 100% 氧气条件下,1 例动脉血氧分压为 99.1 mmHg 的患者进行了 AT,结果显示 CPAP 在基础氧合不良患者的 AT 中是一种有价值、可行和安全的氧合手段^[11]。Hocker 等^[13]报道,严重急性呼吸窘迫综合征患者试验期间施加 $20\text{ cmH}_2\text{O}$ ($1\text{ cmH}_2\text{O}=0.098\text{ kPa}$)的 CPAP 成功进行了 AT。一项包含 51 例不同肺功能受损患者的试验证实,对于严重肺损伤和基础氧合不良患者,呼吸机输送 CPAP 进行 AT 可能是我国脑死亡判定指南中经典氧气吹入法的有效替代方法^[14]。

此外,在断开呼吸机并将氧导管插入气管后,气道压力迅速下降至接近 $0\text{ cmH}_2\text{O}$,这可能导致某些肺泡塌陷及缺氧,从而导致试验失败。为了避免 AT 期间或之后的呼吸衰竭和缺氧,有学者建议在 AT 和 AT 后的复张过程中应用呼气末正压通气^[13, 15]。一项针对 170 例接受脑死亡判定患者的调查显示,基于呼气末正压通气应用肺复张患者的脑死亡判定是可行的^[15]。同时,一定的 CPAP 可以防止快速形成的肺动脉分流导致严重的低氧血症^[15-16]。但过高的呼气末正压通气可能具有风险,并在某些肺功能不全的患者中引起气胸^[16]。

2.2 ECMO 治疗下的应用 一项回顾性分析显示,356 例有神经并发症接受 ECMO 治疗的患者中有 100 例脑死亡^[17]。因此,临床医师对正在接受 ECMO 治疗的患者进行脑死亡判定必不可少。ECMO 是一种成熟的支持严重呼吸、循环衰竭的技术,包括静脉-静脉 ECMO 和静脉-动脉 ECMO^[18-19]。在接受 ECMO 治疗的患者中,因为患者的血流动力学稳定性往往较差,所以二氧化碳的清除主要通过膜氧合器进行,ECMO 消除二氧化碳可以预防高碳酸血症,而高碳酸血症是进行 AT 所必需的。因此,在接受 ECMO 治疗的患者中进行 AT 具有一定的挑战性,尤其是在静脉-动脉 ECMO 治疗的患者中 AT 更为复杂,因为静脉-动脉 ECMO 既提供气体交换,又提供循环支持。然而,目前我国脑死亡判定指南缺少关于在

接受 ECMO 治疗的患者中进行 AT 的相关指导意见。

在接受 ECMO 治疗的患者中,因为气体交换主要发生在膜氧合器而不是患者的肺部,所以通过 ECMO 系统消除二氧化碳取决于通过膜氧合器的血流量、气流量、进入 ECMO 系统的血流液体的 PaCO_2 、氧合器的类型等^[20]。用氧气替代流入膜氧合器的混合气体,同时降低膜氧合器中的气体流速,可产生无明显低氧血症的高碳酸血症^[15-21]。有文献报道,在接受 ECMO 治疗的患者中,将气体流速降低至 0.5 L/min,将吸入气中的氧浓度分数设置为 1.0,且不通过气管导管额外补充氧气,可安全有效地进行 AT^[22]。但在体温过低的情况下,由于身体代谢和二氧化碳产生减少,可能需要较低的气体流速以使二氧化碳上升;同样,低血压可能需要减少气流,性别和体型等也可能会影响基础代谢率和二氧化碳的产生。

在接受静脉-静脉 ECMO 治疗的患者中进行 AT 要容易得多,因为减少通过 ECMO 系统的血液流动不会产生血流动力学的影响。选择性地中断通过膜氧合器的气流相当于停止了 ECMO 系统的支持,因为静脉血液仅在静脉系统内流动而不进行气体交换。可见,静脉-静脉 ECMO 系统使执行 AT 变得更容易,因为建立适当的静脉-静脉 ECMO 参数可以任意控制患者动脉血液中的部分气体分压。

在以正常心排血量 75%~80% 的血流速度接受 ECMO 治疗的患者中,大部分气体交换是通过 ECMO 进行,避免了通过气管补充氧气^[22]。如果有合适的设备,也可以将二氧化碳、氧气添加到 ECMO 回路中以改变血液 PaCO_2 、动脉血氧分压。此外,不使用插入气管的导管提供高流量氧气,可以避免多种潜在的并发症,如张力性气胸、心脏停搏、呼吸机自动触发(ventilator autotriggering, VAT)等,并减少移植器官的损失^[23-24]。同时,ECMO 治疗的患者可能会降低 AT 期间血流动力学不稳定的风险,因为 ECMO 减少了对维持血压的心肌能力的依赖,使得测试更容易进行。此外,接受 ECMO 支持的患者基本没有心搏动流量,因为只有少量的血液在被左心室抽吸后进入主动脉。大部分血流通过 ECMO 导管以非搏动性的方式进入主动脉。因此,接受 ECMO 治疗的患者不可能达到收缩压 ≥ 90 mmHg 的 AT 先决

条件^[6]。故推测,随着 ECMO 在重症监护病房的使用增加,在 ECMO 治疗期间需要进行脑死亡评估的患者数量将逐渐增加。

3 AT 的并发症

AT 必须十分严格,可以可靠地反映呼吸停止和脑干死亡,且不会造成进一步的器官损害^[25]。因此,在 AT 期间必须注意避免医源性损伤。AT 的相关并发症主要包括低氧血症、高碳酸血症、酸中毒、低血压、颅内压升高、肺动脉高压、心律失常、气胸及心脏停搏等^[5, 7, 9, 21, 26]。

3.1 低氧血症 低氧血症是最常见的 AT 并发症之一^[7]。一项调查显示,对 63 例患者进行脑死亡判定,其中 59 例患者进行了 AT,3 例患者出现了低氧血症^[7]。使用经典氧气吹入法进行 AT 需要脱机 8~10 min,使二氧化碳积聚、pH 值降低,从而对呼吸中枢造成强烈刺激。pH 值降低会抑制心肌,使自主神经反射受损的脑死亡患者的外周血管扩张,从而导致低血压。在 AT 开始时,如果缺乏足够的预氧合量会导致氧储备不足,由此产生的低氧血症可能会导致或加剧低血压和心律失常,甚至使 AT 提前终止。同时,高浓度氧本身也可以抑制呼吸中枢功能。为了减少低氧血症的发生,《中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版)》提出了一些预防措施,如测试前用 100% 氧气预氧合 10~15 min 和试验中输氧导管通过气管插管置于隆突水平,并以 6 L/min 速度吹入 100% 氧气以降低低氧血症的发生率^[6]。

3.2 气胸 气胸是 AT 中最严重的并发症之一,它可能导致血流动力学不稳定,甚至心脏停搏,影响脑死亡的判定和移植器官的存活等。气胸的发生机制可能为:①导管插入过程中对气管、支气管的直接创伤;②由于高流速或在吹气后气体无法从肺部排出而导致空气过度滞留^[27];③高流量也可能导致氧导管的摆动,造成气管、支气管区域的创伤;④如果氧导管堵塞或填充气管插管的大部分,亦可能发生空气滞留。目前《中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版)》建议以 6 L/min 的速度进行气管内吹气,但未提及通过气管插管插入的氧导管的推荐尺寸^[6]。Henry 和 Marshall^[9]的一项模型试验显示,当氧导管的外径小于气管插管内径的 70%、流速为 6 L/min 时,可防止 AT 中出现不适当的肺内压和

肺容积。医师可以使用小型氧导管吹入氧气,将导管保持在隆突上方,并用手指、胶带等固定导管但不堵塞气管插管管腔,该方法与《中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版)》建议的方法相结合可以降低 AT 相关并发症的风险。

3.3 酸中毒及其相关并发症 由于 AT 本身的性质,某些并发症不可避免。如若患者呼吸停止且体内持续产生二氧化碳,就会出现一定程度的呼吸性酸中毒和高碳酸血症。虽然这只是一个预期的反应,但临床医师必须意识到严重酸中毒的可能性和可能的有害副作用。高浓度的二氧化碳和酸中毒可导致外周血管扩张和心肌抑制,从而导致低血压,这亦是 AT 最常见的并发症之一^[28]。同时,高浓度的二氧化碳会导致自我调节受损,增加出现血压问题的可能性^[28]。且 AT 中的低氧血症也进一步增加了心律失常和低血压的潜在风险。此外有学者认为,在 AT 期间故意产生酸中毒和高碳酸血症可能会抑制大脑功能,并对有恢复可能的患者造成继发性神经系统损伤^[29]。

4 AT 期间的监测和预防项目

4.1 常规项目 由于需要行脑死亡判定的患者往往病情危重,需要呼吸机、连续肾脏替代疗法、人工肝脏、ECMO 和主动脉内球囊反搏术等维持生命体征,所以 AT 常需在重症监护病房内进行。在试验前、试验期间和试验后,应连续评估生理参数,包括 PaCO₂、血氧饱和度、心率、心律、动脉血压、颅内压等。在测试之前应采取预防措施,如确保一定体温(核心体温 ≥ 36.5 °C)、血压(如充分的静脉补液及使用血管升压药)和充分的预氧合等。

在 AT 期间,平均 PaCO₂ 增加速率为 5 mmHg/min,这在大多数患者中仅需 5 min 即可完成试验,可见定期实时监测 PaCO₂ 变化可以缩短 AT 时间,并可避免过度的 pH 降低和随后的血流动力学影响^[30]。

4.2 颅内高压 脑死亡患者常有颅内高压。一项观察性研究发现,AT 前的平均颅内压为 56 ~ 152 mmHg; AT 中平均颅内压为 51 ~ 179 mmHg; AT 后的平均颅内压为 47 ~ 151 mmHg,较正常颅内压(5.88 ~ 13.2 mmHg)明显升高^[31]。而颅内高压会导致颅内和全身的变化,包括脑缺血和缺氧、神经元死亡、心脏、肺、肾和肝脏的炎症、水肿和坏死,以及激素(儿茶酚胺、甲状腺素、促肾上腺皮质激素和抗利尿激素等)变化^[32]。

因此,建议在颅内压升高的患者中监测颅内压,并根据需要采取相应措施预防和治疗颅内高压^[33]。然而,颅内压升高有时可能是难治性的,且可能导致严重脑损伤甚至死亡^[33-34]。

4.3 VAT AT 在脑死亡的临床判定中起关键作用,但在机械辅助通气患者中可能出现 VAT,这一现象可能延迟甚至误导脑死亡判定,导致供体器官的衰竭和医疗资源的浪费。一项对 672 例脑死亡患者进行的回顾性评估中,仅有 63 例患者采用了一种识别和纠正 VAT 的算法^[35]。这可能与有关 VAT 的知识学习相关,在一项针对 41 名重症护理人员 and 神经病学住院医师的脑死亡判定模拟培训中,仅 22% 的人检查了自发呼吸和(或) VAT^[36]。VAT 产生的原因包括呼吸机模式设置不当、过度冷凝、加湿、气管插管袖带充气/气管内导管泄漏、所有其他呼吸机回路连接处的泄漏、内置式吸入导管位置不当、胸管泄漏及心源性呼吸振荡等^[37]。

VAT 的识别和校正程序相互重叠^[35]。其检测措施的范围包括简单但不敏感的临床操作、测试患者与心动周期同步的胸壁运动、通过更详细的波形分析对气道流量或压力的图形波形进行密切评估^[37],以及更先进的技术监测生物电隔膜功能与呼吸机辅助的神经调节耦合^[38]。将流量触发机制改变为压力触发可终止 VAT 的发生,因为流量触发通气较其他压力触发通气更敏感^[39];也可使用 Henry 等^[35]开发的差异化算法来识别 VAT。总之,应当采取一些措施来识别和纠正可以引起 VAT 的原因。

5 小结

AT 是脑死亡判定中不可缺少的组成部分,务要实现高度一致的及时性、客观性、严谨性和科学性,同时需加强大家对这方面知识的了解^[3,40]。为了确保准确地进行 AT,试验相关医师需接受严格培训并获得脑损伤质控评价中心的认证,但目前的 AT 指导方针和参数,包括有关程序的详细说明,尚无统一标准。查阅现有文献,AT 的安全性和可靠性仍是常见问题。关于需要、满足和维持的具体参数的争论仍在继续。虽然有关其使用的建议已经公布,但所有已知的 AT 方法尚未得到充分的审查。目前,我国脑死亡判定指南中在特殊情况下 AT 的应用未涉及,且缺乏可用于预防 AT 并发症的实际程序、监测参数和安全措施,未来需进一步研究。

参考文献

- [1] Mollaret P ,Goulon M. The Depressed Coma (Preliminary Memoir) [J]. Rev Neurol(Paris) ,1959 ,101: 3-15.
- [2] Wahlster S ,Wijdicks EFM ,Patel PV ,et al. Brain death declaration: Practices and perceptions worldwide [J]. Neurology ,2015 ,84(18) : 1870-1879.
- [3] Lewis A ,Adams N ,Varelas P ,et al. Organ support after death by neurologic criteria: Results of a survey of US neurologists [J]. Neurology ,2016 ,87(8) : 827-834.
- [4] 国家卫生和计划生育委员会脑损伤质控评价中心. 脑死亡判定标准与技术规范(成人质控版) [J]. 中华神经科杂志 ,2013 ,46(9) : 637-640.
- [5] Su YY ,Chen WB ,Liu G ,et al. An Investigation and Suggestions for the Improvement of Brain Death Determination in China [J]. Chin Med J(Engl) ,2018 ,131(24) : 2910-2914.
- [6] 国家卫生健康委员会脑损伤质控评价中心 中华医学会神经病学分会神经重症协作组 中国医师协会神经内科医师分会神经重症专业委员会. 中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版) [J]. 中华医学杂志 ,2019 ,99(17) : 1288-1292.
- [7] Datar S ,Fugate J ,Rabinstein A ,et al. Completing the apnea test: Decline in complications [J]. Neurocrit Care ,2014 ,21(3) : 392-396.
- [8] Denny JT ,Burr A ,Tse J ,et al. A new technique for avoiding barotrauma-induced complications in apnea testing for brain death [J]. J Clin Neurosci ,2015 ,22(6) : 1021-1024.
- [9] Henry NR ,Marshall SG. Apnea testing: The effects of insufflation catheter size and flow on pressure and volume in a test lung [J]. Respir Care ,2014 ,59(3) : 406-410.
- [10] Machado C ,Perez J ,Scherle C ,et al. Brain death diagnosis and apnea test safety [J]. Ann Indian Acad Neurol ,2009 ,12(3) : 197-200.
- [11] Shrestha GS ,Shrestha PS ,Acharya SP ,et al. Apnea testing with continuous positive airway pressure for the diagnosis of brain death in a patient with poor baseline oxygenation status [J]. Indian J Crit Care Med ,2014 ,18(5) : 331-333.
- [12] Solek-Pastuszka J ,Biernawska J ,Iwańczuk W ,et al. Comparison of Two Apnea Test Methods ,Oxygen Insufflation and Continuous Positive Airway Pressure During Diagnosis of Brain Death: Final Report [J]. Neurocrit Care ,2019 ,30(2) : 348-354.
- [13] Hocker S ,Whalen F ,Wijdicks EFM. Apnea testing for brain death in severe acute respiratory distress syndrome: A possible solution [J]. Neurocrit Care ,2014 ,20(2) : 298-300.
- [14] Solek-Pastuszka J ,Sawicki M ,Iwańczuk W ,et al. Ventilator-Delivered Continuous Positive Airway Pressure for Apnea Test in the Diagnosis of Brain Death in Patient With Extremely Poor Baseline Lung Function-Case Report [J]. Transplant Proc ,2016 ,48(7) : 2471-2472.
- [15] Giani M ,Scaravilli V ,Colombo SM ,et al. Apnea test during brain death assessment in mechanically ventilated and ECMO patients [J]. Intensive Care Med ,2016 ,42(1) : 72-81.
- [16] van der Jagt M ,Lin MS ,Briegleb J. Optimizing apnea testing to determine brain death [J]. Intensive Care Med ,2016 ,42(1) : 117-118.
- [17] Lorusso R ,Gelsomino S ,Parise O ,et al. Neurologic Injury in Adults Supported With Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database [J]. Crit Care Med ,2017 ,45(8) : 1389-1397.
- [18] García-Gigorro R ,Renes-Carreño E ,Pérez-Vela JL ,et al. Mechanical support with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO-VA) : Short-term and long-term prognosis after a successful weaning [J]. Med Intensiva ,2017 ,41(9) : 513-522.
- [19] Menaker J ,Tesoriero RB ,Tabatabai A ,et al. Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation(VV ECMO) for Acute Respiratory Failure Following Injury: Outcomes in a High-Volume Adult Trauma Center with a Dedicated Unit for VV ECMO [J]. World J Surg ,2018 ,42(8) : 2398-2403.
- [20] Sanchez ML. Mechanical ventilation in patients subjected to extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) [J]. Med Intensiva ,2017 ,41(8) : 491-496.
- [21] Mathur M ,Ashwal S. Pediatric brain death determination [J]. Semin Neurol ,2015 ,35(2) : 116-124.
- [22] Hoskote SS ,Fugate JE ,Wijdicks EF. Performance of an apnea test for brain death determination in a patient receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth ,2014 ,28(4) : 1027-1029.
- [23] Muralidharan R ,Mateen FJ ,Shinohara RT ,et al. The challenges with brain death determination in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation [J]. Neurocrit Care ,2011 ,14(3) : 423-426.
- [24] Fan X ,Chen Z ,Nasralla D ,et al. The organ preservation and enhancement of donation success ratio effect of extracorporeal membrane oxygenation in circulatory unstable brain death donor [J]. Clin Transplant ,2016 ,30(10) : 1306-1313.
- [25] Lewis A ,Greer D. Medicolegal Complications of Apnoea Testing for Determination of Brain Death [J]. J Bioeth Inq ,2018 ,15(3) : 417-428.
- [26] Ahlawat A ,Carandang R ,Heard SO ,et al. The Modified Apnea Test During Brain Death Determination: An Alternative in Patients With Hypoxia [J]. J Intensive Care Med ,2016 ,31(1) : 66-69.
- [27] Gorton LE ,Dhar R ,Woodworth L ,et al. Pneumothorax as a Complication of Apnea Testing for Brain Death [J]. Neurocrit Care ,2016 ,25(2) : 282-287.
- [28] Nusbaum DM ,Brady KM ,Kibler KK ,et al. Acute hypercarbia increases the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in a porcine model [J]. Neurol Res ,2016 ,38(3) : 196-204.
- [29] Rady MY ,Verheijde JL. The clinical determination of brain

- death: Practice limitations [J]. *Eur J Neurol* 2015 22(12) : e85.
- [30] Kramer AH ,Couillard P ,Bader R *et al.* Prevention of Hypoxemia During Apnea Testing: A Comparison of Oxygen Insufflation And Continuous Positive Airway Pressure [J]. *Neurocrit Care* 2017 , 27(1) : 60-67.
- [31] Roth C ,Deinsberger W ,Kleffmann J *et al.* Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure during apnoea testing for the diagnosis of brain death—an observational study [J]. *Eur J Neurol* , 2015 22(8) : 1208-1214.
- [32] Heuer JF ,Selke M ,Crozier TA *et al.* Effects of acute intracranial hypertension on extracerebral organs: A randomized experimental study in pigs [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2012 , 73(5) : 289-295.
- [33] Le Roux P ,Menon DK ,Citerio G *et al.* Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: A statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine [J]. *Neurocrit Care* 2014 21 Suppl 2: S1-26.
- [34] Czosnyka M ,Aries M ,Weersink C *et al.* "Solid Red Line": An Observational Study on Death from Refractory Intracranial Hypertension [J]. *Acta Neurochir Suppl* 2016 122: 113-116.
- [35] Henry NR ,Russian CJ ,Nespral J. Identifying Potential Ventilator Auto-Triggering Among Organ Procurement Organization Referrals [J]. *Prog Transplant* 2016 26(2) : 129-134.
- [36] Hocker S ,Schumacher D ,Mandrekar J *et al.* Testing Confounders in Brain Death Determination: A New Simulation Model [J]. *Neurocrit Care* 2015 23(3) : 401-408.
- [37] Noujeim C ,Bouakl I ,El-Khatib M *et al.* Ventilator auto-cycling from cardiogenic oscillations: Case report and review of literature [J]. *Nurs Crit Care* 2013 18(5) : 222-228.
- [38] Ducharme-Crevier L ,Beck J ,Essouri S *et al.* Neurally adjusted ventilatory assist(NAVA) allows patient-ventilator synchrony during pediatric noninvasive ventilation: A crossover physiological study [J]. *Crit Care* 2015 19(1) : 44.
- [39] Wijdicks EFM ,Manno EM ,Holets SR. Ventilator self-cycling may falsely suggest patient effort during brain death determination [J]. *Neurology* 2005 65(5) : 774.
- [40] Lewis A ,Pope TM. Physician Power to Declare Death by Neurologic Criteria Threatened [J]. *Neurocrit Care* 2017 26(3) : 446-449.

收稿日期: 2019-08-30 修回日期: 2020-05-20 编辑: 黄晓芳

(上接第 3243 页)

- [51] Liu Y ,Li LN ,Guo S *et al.* Melatonin improves cardiac function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Redox Biol* 2018 18: 211-221.
- [52] Li X ,Jiang L ,Yang M *et al.* CTRP3 modulates the expression and secretion of adipokines in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Endocr J* 2014 , 61(12) : 1153-1162.
- [53] Sharma K ,Vaishnav J ,Kalathiya R *et al.* Randomized Evaluation of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Patients With Acute Heart Failure and Dopamine: The ROPA-DOP Trial [J]. *JACC Heart Fail* 2018 6(10) : 859-870.
- [54] Ahmed A ,Pitt B ,Rahimtoola SH *et al.* Effects of digoxin at low serum concentrations on mortality and hospitalization in heart failure: A propensity-matched study of the DIG trial [J]. *Int J Cardiol* , 2008 123(2) : 138-146.
- [55] Maier LS ,Layug B ,Karwowska-Prokopczuk E *et al.* RAnoLazIne for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction: The RALI-DHF proof-of-concept study [J]. *JACC Heart Fail* 2013 1(2) : 115-122.
- [56] Roy C ,Slimani A ,de Meester C *et al.* Associations and prognostic significance of diffuse myocardial fibrosis by cardiovascular magnetic resonance in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018 20(1) : 55.

收稿日期: 2019-08-08 修回日期: 2020-05-01 编辑: 郑雪