

我国脑死亡判定标准的可行性研究及建议

宿英英 叶红 王琳 张艳 王小梅 赵红 吕向平

杨庆林 庞英 王全录 李红亮 肖淑英

摘要: 目的 对脑死亡判定标准的安全性和可行性进行研究,并提出建议与意见。方法 采用“脑死亡判定标准(成人)征求意见稿”对 46例深昏迷、脑干反射消失及自主呼吸停止的重症原发性脑损伤或继发性脑损伤患者进行脑死亡的判定。判定内容包括先决条件、临床判定和确认试验 3个部分。结果 ① 46例患者昏迷原因均明确,并符合脑死亡的临床判定标准,即深昏迷、脑干反射消失和自主呼吸停止,其中仅有 13例(28%)患者完成自主呼吸激发试验。②对 46例患者均进行了脑电图(EEG)的检测,其中 40例(87%)的 EEG呈电静息;对 29例(63%)患者进行了正中神经体感诱发电位(SSEP)的检测,全部患者 P14波及其以上波形消失;对 28例(61%)患者双侧大脑中动脉进行了经颅多普勒超声(TCD)检测,其中 23例(82%)无脑血流灌注现象。46例患者 3项确认试验(EEG、SSEP和 TCD)中,至少 1项符合脑死亡判定标准。③ 11例(24%)患者于第 1次脑死亡判定后 12 h重复判定,结果与第 1次判定结果一致。结论 我国脑死亡的临床判定基本安全可行,但部分患者不能完成自主呼吸激发试验;脑死亡确认试验基本安全可行,但任何一项确认试验,均有无法实施或其结果有不可靠的可能性,仅靠一项确认试验判定脑死亡欠缺严谨;部分患者脑死亡的重复判定存在困难。

关键词: 脑死亡;评价研究

中图分类号: R741.04

文献标识码: A

Feasibility study and suggestions for determination of brain death SU Ying-ying YE Hong WANG Lin ZHANG Yan WANG Xiaomei ZHAO Hong LIU Xiang-ping YANG Qing-li PANG Ying WANG Quan-lu LI Hong-lang XIAO Shu-ying Neuro Intensive Care Unit Department of Neurology Xuanwu Hospital Capital Medical University Beijing 100053 China

Abstract: Objectives To investigate the security and feasibility for determination of the diagnosis of brain death and to provide some opinions and suggestions. Methods Brain death was determined in 46 patients with severe primary or secondary brain injury according to the Draft of the Diagnostic Criteria for Brain Death (for adults) developed by Ministry of Health People's Republic of China, which included three parts: the precondition, the clinical determination and the laboratory confirmatory tests. Results All the 46 patients were in accordance with the clinical criteria for determination of brain death (i.e. deep coma, absent brainstem reflexes and apnea), but only 13 patients (28%) were completed the apnea test. Electroencephalography (EEG) was performed in all the patients and 40 (87%) of them showed EEG electrical silence. Short latency somatosensory evoked potentials (SSEP) were recorded from 29 patients (63%), the P14 wave and the following waveforms disappeared in all the patients. Bilateral middle cerebral arteries of 28 patients (61%) were detected by transcranial Doppler (TCD), and 23 (82%) of them showed no cerebral blood perfusion. Of the 3 laboratory confirmatory tests (EEG, SSEP and TCD), at least 1 was in accordance with the criteria for determination of brain death in the 46 patients. After the first determination of brain death, 11 patients (24%) of them were repeated at 12 hours and the result was in accordance with the former. Conclusions The clinical determination of brain death is safe and feasible, but the apnea test can not be completed in some patients; the laboratory confirmatory tests of

brain death are basically safe and feasible but any confirmatory test may have the possibilities of unable to performed or obtain an unreliable result. The determination of brain death depending on only one confirmatory test is not rigorous. repeated determination of brain death may have difficulties in some patients.

Key words: Brain death; Evaluation studies

许多国家或地区实施脑死亡判定多年,判定标准虽然不尽相同,但最基本的核心的内容是一致的,即不可逆转的深昏迷、脑干反射消失、自主呼吸消失、脑电静息和脑血流停止。国内相关研究和被判定的病例不多^[1-5]。2003年,中华人民共和国卫生部脑死亡判定标准起草小组根据国内外文献资料,起草制定了“脑死亡判定标准(成人)征求意见稿(简称为“草案”)^[6]。近几年,如何安全可靠、准确无误地实施脑死亡的判定,成为临床医师极为关注的问题。2003年5月—2008年5月,首都医科大学宣武医院神经内科重症监护室(NICU)进行了脑死亡判定的安全性与可行性研究,并根据研究结果对草案提出了建议与意见,旨在推进我国脑死亡判定工作的进展与规范。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入46例符合脑死亡判定标准“草案”的患者,年龄为18~83岁,平均(52±19)岁;男21例,女25例。原发性脑损伤21例(46%),其中脑血管疾病16例、颅内感染4例及颅内肿瘤1例;继发性脑损伤25例(54%),其中心肺复苏后缺氧性脑病24例(心跳骤停20例、窒息2例、低氧血症2例)、透析性脑病1例。

1.2 脑死亡判定标准与步骤

第一步确认是否符合先决条件,即昏迷原因明确,并排除各种原因所致的可逆性昏迷。第二步进行临床判定,包括深昏迷、脑干反射消失和无自主呼吸(靠呼吸机维持)。本研究在临床判定的同时,增加了阿托品试验和脊髓反射检查,以观察延髓和脊髓功能。对临床判定不符合判定标准的患者,暂不实施确认试验。第三步进行确认试验,包括脑电图(EEG)呈脑电静息;正中神经短潜伏期体感诱发电位(short latency somatosensory evoked potential, SLSEP) P14以后波形消失;经颅多普勒超声(TCD)检测双侧大脑中动脉无脑血流灌注现象(振荡波、收缩早期“钉子”样血流或无血流)。3项确认试验中,必须有一项符合上述标准。本组在确认试验的同时,增加了脑干听觉诱发电位(brainstem auditory

确认试验不符合判定标准的患者,不实施自主呼吸激发试验和阿托品试验。第四步进行自主呼吸激发试验和阿托品试验。

上述第一次判定的4个步骤均符合脑死亡判定标准后,间隔12h进行第二次重复判定。全部判定完成后,根据判定结果,至少由两名高年资神经科医师完成最后确认。

2 结果

46例患者均符合脑死亡判定的先决条件,并完成了临床判定和EEG判定;完成了29例(63%)患者正中神经SLSEP判定,完成了27例(59%)患者的BAEP判定;完成了28例(61%)患者双侧大脑中动脉TCD的判定;完成了13例(28%)患者自主呼吸激发试验和阿托品试验。

2.1 脑死亡的临床判定

2.1.1 昏迷程度:46例患者经强力压迫双侧眶上切迹,未见任何面部肌肉活动,格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分为3分,无去大脑强直、去皮质强直、惊厥、痉挛和其他不自主运动;9例(19.6%)脊髓深反射存在或部分存在,而全部患者病理反射未引出;1例患者脊髓自动反射存在,而全部患者自主运动消失。

2.1.2 脑干反射:46例患者瞳孔对光反射、角膜反射、头眼反射、前庭眼反射和咳嗽反射消失。

2.1.3 自主呼吸:46例患者均无自主呼吸(肉眼观察胸腹部呼吸运动、呼吸机和多功能心电监测仪观察呼吸参数)、需呼吸机维持通气。完成13例(28%)患者的自主呼吸激发试验(Apnea test),并确认为无自主呼吸。33例(72%)患者未执行或未完成自主呼吸激发试验,其中多数(26例)为循环功能不稳定,并正在输注血管活性药物。

2.1.4 阿托品试验:完成13例患者阿托品试验,结果均为无反应,即静脉注射阿托品1mg后,每分钟心率增加次数<5次或增加<20%^[7]。

2.2 脑死亡的确认试验

2.2.1 EEG:完成了46例患者的EEG检测,结果脑电静息(脑波活动<2μV);46例。低幅脑波活动<2μV

息患者和 1例低幅脑波活动患者在 EEG检测前 (1~3 d)曾经或正在使用镇静药物或抗癫痫药物。

2.2.2 SLSEP完成了 29例 (63%)患者的正中神经 SLSEP检测,全部双侧 N9和 (或) N13存在, P14及以后波形消失。17例 (37%)患者未行 SLSEP检测,其中多数原因为环境、仪器条件限制 (12例)或仪器故障 (2例),少数为锁骨下静脉置管 (1例)或肢体水肿 (2例)。完成了 27例 (59%)患者的 BAEP检测,其中 25例 (93%)双侧各主波消失,1例双侧 I波以后各主波消失,1例双侧各主波分化不良。19例 (41%)患者未行 BAEP检测,其中多数原因为环境、仪器条件限制 (15例)或仪器故障 (2例),少数为头面部水肿 (2例)。

2.2.3 TCD完成了 28例 (61%)患者双侧大脑中动脉 TCD检测,其中 23例 (82%)符合脑死亡无脑血流灌注现象 (振荡波者为 12例,收缩早期“钉子”样血流者为 9例,无血流者为 2例)^[6]; 5例不符合脑死亡的血流改变,高阻力血流者 4例,低流速血流者 1例。18例 (39%)因患者或仪器条件限制,未行 TCD检测或 TCD检测不成功。

2.2.4 多项确认试验: 46例患者 3项确认试验 (EEG SLSEP和 TCD)中,至少一项符合脑死亡判定标准。6例患者 EEG受镇静药物或抗癫痫药物影响,但至少一项其他确认试验符合脑死亡判定标准 (4例 SLSEP 5例 BAEP 4例 TCD)。17例 SLSEP未检测或未检测成功者,至少 1项其他确认试验符合脑死亡判定标准 (16例 EEG 9例 TCD)。18例 TCD未检测或未检测成功者 EEG均符合脑死亡判定标准,其中 12例 SLSEP符合脑死亡判定标准,10例 BAEP符合脑死亡判定标准。46例患者≥2项确认试验判定为脑死亡有 38例 (83%),其他 8例仅为 EEG确认 (无药物因素影响)。见表 1。

2.3 脑死亡的重复判定

11例 (24%)患者第 1次判定为脑死亡后,间隔 12 h再次进行了脑死亡判定,两次判定结果一致,并

在 44 d内心跳停止。35例未重复判定的患者中,13例在第 1次脑死亡判定后,不到 12 h心跳停止,其他 22例拒绝再次判定或其他原因未行再次判定,34 d内心跳停止。

3 讨论

本组患者年龄范围宽泛,提示脑死亡判定涉及到各个年龄段的成年人。本组导致脑死亡的原因多种多样,但原发疾病所导致的严重脑损伤和缺血缺氧性引起的继发性脑损伤是最为常见的原因。

3.1 脑死亡临床判定的可行性和安全性

本组 46例患者全部被判定为深昏迷,脑干反射消失,无自主呼吸, GCS3分,肢体自主运动和自主运动消失。由于脊髓反射 (深反射和病理反射)和脊髓自动反射的存在与否,常常与脑死亡的临床判定混淆,故本研究对此进行了特别观察。结果与国外研究相似,约 20%的患者存在脊髓反射 (深反射)和脊髓自动反射,提示脊髓功能仍然存在,而其他大多数患者脊髓反射和脊髓自动反射消失,提示脊髓功能丧失^[8]。因此,脑死亡时,脊髓功能既可存在,亦可消失,故不能作为脑死亡判定的标准,即脑死亡不包括枕骨大孔以下的脊髓死亡。脑死亡临床判定所涉及的中枢神经系统检查是神经科医师所必须掌握的技能,具有中、高级以上职称的神经科医师能够胜任并完成。但是,为了提高临床判定的准确性和可靠性,建议至少由两名中、高级以上职称的神经科医师 (10年工作经验)进行判定和复核,并确认判定结果未受药物、低温、代谢性疾病等特殊因素的影响。本组患者脑死亡判定前 1~2 d (因脑损伤早期抽搐或躁动)曾使用镇静剂 (静脉输注地西泮)的 2例,3 d前曾经使用 (肌肉注射苯巴比妥钠)或正在使用 (卡马西平、丙戊酸钠)抗癫痫药物 4例的临床判定均受到影响。应当谨慎地选取不受该类药物影响的确认试验,其中有至少 1项符合脑死亡判定标准,方可判定为脑死亡。

表 1 46例脑死亡患者的确认试验 (例)

试验项目	检测例数			未检测例数	单项不符合或未检测者其他项目确认例数			
	符合	不符合	合计		EEG	SLSEP	BAEP	TCD
EEG	35 (76.1)	11	46 (100.0)	0	0	10	9	7
SLSEP	29 (100.0)	0	29 (63.0)	17	16	0	9	0
BAEP	26 (96.3)	1	27 (58.7)	19	18	3	0	9

3.2 脑死亡确认试验的可行性和安全性

本组完成 46 例 (100%) 患者 EEG 确认; 完成 29 例 (63%) 患者正中神经 SLSEP 确认, 完成 27 例 (59%) 患者 BAEP 确认; 完成 28 例 (61%) 患者双侧大脑中动脉 TCD 确认。确认试验未完成是受多种因素的影响, 如环境条件的限制、仪器设备故障以及患者自身的问题。如果环境条件能够改善, 仪器设备故障能够排除, 则可极大地提高确认试验的可行性, 然而患者自身问题的存在则很难改变。因此任何一项确认试验的判定均应谨慎。

3.2.1 脑电图确认: 危重患者救治早期常常不可避免地使用镇静药物、抗癫痫药物、麻醉药物和肌肉松弛药物, 从而使 EEG 成为最易受该类药物影响的确认试验。本组 46 例 EEG 确认的患者中, 6 例 (13%) 不能排除药物因素的影响。因此建议, 因躁动、肌阵挛、癫痫或其他不自主运动而曾经使用或正在使用相关药物的患者, 在脑死亡判定前停止用药, 并确定药物是否影响 EEG 的判定结果。如果不能确定, 应放弃 EEG 判定, 而选取 SLSEP 或 TCD 不受药物影响的脑死亡确认试验。

3.2.2 诱发电位确认: SLSEP 很少因患者用药而受到影响, 但可受其他因素影响, 如上肢和头颈部外伤、周围神经病变或损伤、软组织水肿等。本组 3 例 (10%) 患者因锁骨下静脉置管 (1 例) 和上肢水肿 (2 例) 而未能完成 SLSEP 的确认。此时, 需选择其他确认试验进行脑死亡判定。

3.2.3 经颅多普勒超声判定: TCD 最易受检测者 (技术不熟练) 或被检测者 (声窗透声不良) 限制而不成功。此外, TCD 确认脑死亡具有时间依赖性^[9], 即神经电生理判定符合脑死亡标准时, TCD 仍然可见脑血流灌注现象。本组 5 例脑血流表现为高阻力血流 (4 例) 和低流速血流 (1 例) 患者的神经电生理检测结果符合脑死亡。由此提示, 脑死亡血流的改变可能迟于脑死亡神经电生理的改变。是否一旦取得 EEG 或 SLSEP 脑死亡证据后, 不再等待 TCD 结果, 尚需商榷。

3.2.4 多项确认试验: EEG、SLSEP 和 (或) BAEP、TCD 均为无创性检测技术, 床旁操作简便易行, 检测结果客观可靠, 但需排除来自环境条件、仪器设备和患者自身等各种因素的影响。本组获得 ≥ 2 项脑死亡确认试验证据的患者达到 83% (38 例), 更增加了判定的可靠性。本组获得多项 (EEG) 脑死亡确认试

验可能受环境条件、仪器设备和患者自身因素的影响。为了确保脑死亡判定的安全可靠, 建议不同技术相互补充和支持, 最好获取至少 2 项确认试验证据。

3.3 脑死亡自主呼吸激发试验的可行性和安全性

自主呼吸激发试验存在使生命体征恶化的风险^[10], 并可能影响确认试验, 故应放在脑死亡判定的最后一步实施^[11]。本组全部患者自主呼吸消失, 但能够顺利完成自主呼吸激发试验, 并确认自主呼吸消失为 13 例 (28%), 提示延髓呼吸中枢功能丧失, 延髓死亡。未完成或未执行自主呼吸激发试验的主要原因是循环功能不稳定, 停止机械通气导致或可能导致血氧饱和度、心率和血压下降。因此建议, 在自主呼吸激发试验时, 即使患者符合试验先决条件 (体温 $\geq 36.5^{\circ}\text{C}$ 、收缩压 $\geq 90\text{ mm Hg}$ 或平均动脉压 $\geq 60\text{ mm Hg}$ 、 $\text{PaCO}_2 35 \sim 45\text{ mm Hg}$ 和 $\text{PcO}_2 \geq 200\text{ mm Hg}$), 仍需特别关注循环功能。一旦开始试验, 必须严格执行操作流程, 至少由 2 名医师 (管理呼吸机和监测呼吸、血氧饱和度、心率、心律和血压) 和 1 名护士 (管理吸氧和抽取动脉血) 协同完成。当患者生命体征迅速恶化时, 应立即终止试验。近几年, 为了使呼吸激发试验更加安全和简便, 有学者对操作方法进行了改良, 如在低通气的机械通气模式下, 达到正常二氧化碳浓度和 pH 值^[12-13], 但其改良的方法有待进一步研究论证。对自主呼吸激发试验缺如的患者, 建议以其他临床判定和确认试验为依据, 必要时, 增加反映脑干延髓功能的阿托品试验。

阿托品试验并未包括在“草案”中, 但因其简便易行, 部分国家将其作为脑死亡的判定标准^[14]。本组 13 例 (28%) 患者顺利完成阿托品试验, 均对药物无反应, 提示延髓心血管活动中枢功能丧失, 为延髓死亡。本组对其他患者未执行该试验的主要原因是, 临床医师担心用药的安全性问题, 特别是伴有心肌损害、心脏疾患或正在使用血管活性药物的患者。为了提高该试验的安全性, 建议试验前对患者进行风险评估。当患者存在意外风险时, 不必勉强进行试验。试验过程中严格执行操作流程, 至少由 1 名医师 (监测心率和血压) 和 1 名护士 (注射药物) 协同完成。对于注射阿托品后心率增加明显的患者, 不必予以其他药物对抗, 4 h 内心率可自行恢复 (药物半衰期为 2~4 h)^[15]。

3.4 脑死亡重复判定的可行性和安全性

在本组第 1 次被判定为脑死亡的患者中, 但

多数患者第 1次判定 12 h内心跳停止(13例)或放弃第 2次判定,或撤退治疗。因此建议,作为死亡标准的判定,允许一次脑死亡判定;而作为器官移植供体的脑死亡判定,则必须重复判定,要求两次判定结果一致,以确保结果安全可靠。

参考文献

- [1] 李舜伟,黄一宁,汤晓芙.脑死亡——4例临床和电生理报告[J].临床神经科学,1994,4:214-217.
- [2] 宿英英,赵红,张艳,等.脑死亡评估的研究[J].中华内科杂志,2004,43:250-253.
- [3] 张天锡,史以珏,盛慧球,等.脑死亡 26例临床诊断报告[J].中华医学杂志,2004,84:93-96.
- [4] 罗本燕,袁俏梅,唐敏,等.脑电图在评估脑死亡中的应用[J].中华神经科杂志,2006,39:532-535.
- [5] 郭毅,王玲,王小萍,等.经颅多普勒超声对脑死亡的诊断意义[J].神经损伤与功能重建,2008,3:170-172.
- [6] 卫生部脑死亡判定标准起草小组.脑死亡判定标准(成人)征求意见稿[J].中华神经外科杂志,2003,19:86-88.
- [7] 盛慧球,史以珏,蒋健,等.阿托品在深昏迷至脑死亡过程中的诊断意义[J].中华急诊医学杂志,2001,10:406-407.
- [8] Saposnik G, Maurino J, Sazgar R, et al. Spontaneous and reflex movements in 107 patients with brain death[J].

Am J Med 2005; 118:311-314.

- [9] Kuo R, Chen CF, Chio CC, et al. Time dependent validity in the diagnosis of brain death using transcranial Doppler sonography[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006; 77:646-649.
- [10] Lahana A, Costantopoulos S, Nakos G. The local component of the acute cardiovascular response to simulated apneas in brain-dead humans[J]. Chest 2005; 128:634-639.
- [11] Lang CJ, Heckmann JG. Apnea testing for the diagnosis of brain death[J]. Acta Neurol Scand 2005; 112:358-369.
- [12] Melano R, Adum ME, Scarlatti A, et al. Apnea test in diagnosis of brain death: comparison of two methods and analysis of complications[J]. Transplant Proc 2002; 34:11-12.
- [13] 周浩,崔尧元,盛罗立.脑死亡患者中呼吸暂停实验的分析[J].中国临床医学,2008,15:161-162.
- [14] An appraisal of the criteria of cerebral death: A summary statement. A collaborative study[J]. JAMA 1977; 237:982-986.
- [15] 中华人民共和国药典委员会.中华人民共和国药典(2005版)临床用药须知[M].北京:人民卫生出版社,2005:284-285.

(收稿日期:2008-07-21)

(本文编辑:史元)

· 书讯 ·

《脑血管病理论与实践—2007》一书出版

继凌锋教授主编、刘承基教授主审的系列丛书《脑血管病理论与实践—2006》之后,《脑血管病理论与实践—2007》已由人民卫生出版社出版,全国发行。本书反映近年来脑血管疾病基础理论研究和临床实践的最新进展。将这些新的理论和知识奉献给广大神经内科、神经外科、神经介入科、神经影像科及神经重症监护室的医师,奉献给在神经科领域的科研和教学人员,使之能更有效地为脑血管疾病的患者服

务。参与本书撰写的专家和学者们,对脑血管疾病的最新进展作了详尽的回顾,并对今后的发展进行了展望。

全书共 61万字,每册定价 79元。欲购书者请与《中国脑血管病杂志》编辑部联系。汇款地址:北京长椿街 45号首都医科大学宣武医院《中国脑血管病杂志》编辑部。邮政编码:100053 联系电话:010-83156791,010-63151698。