

2020 版《脑死亡/符合神经病学标准的死亡判定》解读

胡文政 杨中华 黄越 石广志 张哲 刘丽萍 周建新

【摘要】 自 1968 年哈佛脑死亡标准公布以来,全世界范围内陆续发表多篇关于脑死亡/符合神经病学标准的死亡(BD/DNC)的指南和诊断流程,并且不断被修订、更新。2020 年世界脑死亡项目发布《脑死亡/符合神经病学标准的死亡判定》,以统一各国临床实践并提高 BD/DNC 判定的严格性。本文分析并解读 2020 版《脑死亡/符合神经病学标准的死亡判定》,以明确 BD/DNC 概念、判定的最低临床标准、辅助检查、儿童/新生儿 BD/DNC 的判定,并与我国现行的脑死亡判定指南进行比较,以明确国内外脑死亡判定标准之间的差异,供国内相关专业医疗人员参考和借鉴。

【关键词】 脑死亡; 指南; 综述

Interpretation of "Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria" (version 2020)

HU Wen-zheng¹, YANG Zhong-hua², HUANG Yue¹, SHI Guang-zhi³, ZHANG Zhe², LIU Li-ping², ZHOU Jian-xin³

¹Center of Neurology, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, ²Neuro-Intensive Care Unit, ³Intensive Care Unit, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

HU Wen-zheng and YANG Zhong-hua contributed equally to the article

Corresponding author: ZHOU Jian-xin (Email: zhoujx.cn@icloud.com)

【Abstract】 Since the Harvard Brain Death Criteria was published in 1968, many guidelines and diagnostic procedures of Brain Death/Death by Neurologic Criteria (BD/DNC) have been published throughout the world, and these determination criteria have been constantly revised and updated. The World Brain Death Project published the "Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria" in 2020 to unify clinical practice across countries and improve the rigorousness of BD/DNC determination. This article analyzes and interprets these "Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria" (version 2020) to clarify the concept of BD/DNC, the minimum clinical criteria for Determination of BD/DNC, ancillary testing, and the pediatric/neonatal BD/DNC, and to compare with the current practical guidance for determination of brain death in China, and analyze the differences between China and foreign countries, so as to provide reference for medical personnel in related professions in China.

【Key words】 Brain death; Guideline; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071417).

Conflicts of interest: none declared

20 世纪 50 年代,正压通气(PPV)和心肺复苏(CPR)出现前,心肺死亡是判定死亡的唯一标准。

呼吸、循环和脑功能相互依赖,其中任意一个系统功能停止,其余系统功能则不可避免地在数分钟内停止,因此,传统的心肺死亡是呼吸、循环和脑功能的永久性停止。随着机械通气技术和心肺复苏技术的发展,许多心脏停搏和呼吸停止的危重患者得以在体外生命支持技术的辅助下长时间维持呼吸和循环功能,而脑功能可能永久性停止,因此,心肺死亡标准的缺陷变得明显^[1]。1959 年,法国学者 Mollaret 和 Goulon 首次提出“超越昏迷的状态(le coma dépassé)”概念^[2];至 1968 年,美国哈佛大学医

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.04.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82071417)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心(胡文政、黄越),神经重症医学科(杨中华、张哲、刘丽萍),重症医学科(石广志、周建新)

胡文政与杨中华对本文有同等贡献

通讯作者:周建新,Email:zhoujx.cn@icloud.com

学院特设委员会将其定义为“脑死亡”,并制定哈佛脑死亡标准^[3]。此后,全世界范围内陆续发表多篇关于脑死亡的指南和诊断流程,这些观点不断被引用、修订,各医疗中心、主要宗教和国家机构普遍接受“脑死亡/符合神经病学标准的死亡(BD/DNC)”这一概念^[4]。然而,不同国家和地区在BD/DNC概念、标准、临床实践和文字记录等方面仍存在有差异^[4-5],难以进行相关随机对照试验和大规模临床研究,导致缺乏可靠的循证医学证据。为统一临床实践并使BD/DNC的判定更加严格,世界脑死亡项目基于文献回顾以及一项大型跨学科国际专家小组的共识,制定2020版《脑死亡/符合神经病学标准的死亡判定》(以下简称《世界脑死亡共识》)^[1],并发表于JAMA,对规范和优化我国的脑死亡临床诊断具有重要参考价值。本文通过分析和解读《世界脑死亡共识》中BD/DNC概念、判定的最低临床标准、辅助检查、儿童/新生儿BD/DNC的判定,并与《中国成人脑死亡判定标准与操作规范(第二版)》^[6](以下简称《中国成人脑死亡指南》)和《中国儿童脑死亡判定标准与操作规范》^[7](以下简称《中国儿童脑死亡指南》)进行比较,明确国内外脑死亡判定标准之间的差异,以期加深相关专业医疗人员对脑死亡判定的理解,并借鉴国外研究成果,推动我国脑死亡临床诊断水平的提高。解读中“强推荐”指除非有明确的、令人信服的、并能作为政策应用的替代方法,否则临床医师必须遵循的推荐,“强推荐”在《世界脑死亡共识》中表述为“推荐”;“弱推荐”指可能存在不同选择,最佳方案因环境、患者、资源或社会价值观而异,或需进一步证据,或需在临床医师与相关方之间进行讨论,“弱推荐”在《世界脑死亡共识》中表述为“建议”。

一、脑死亡概念

1. 脑死亡概念的争议 脑死亡是否等同于死亡一直存有争议,支持者认为,死亡是整个有机体功能的永久性停止,脑死亡发生时中枢调节功能不可逆性停止,此时脑死亡即为死亡^[8];反对者则认为,BD/DNC仅是临床医师和社会为允许器官捐献而编造的“法律虚构”^[9-10],此外,有文献报道,某些诊断为脑死亡的患者仍可在生理上维持数月或数年,甚至在特定情况下还可发育、进入青春期或孕育婴儿,这些能力均与死亡不符^[11-14]。脑死亡是否为脑功能完全丧失也是一直存在的争论点,某些符合脑死亡标准的患者其脑组织也可存在神经细胞活动

(如释放垂体抗利尿激素或神经元电活动),并非脑功能完全丧失^[15]。对脑死亡患者脑功能非完全丧失的争议,《世界脑死亡共识》提出,持续性细胞水平的神经元和神经内分泌活动并不能排除BD/DNC的诊断(强推荐),填补了脑死亡定义的漏洞。然而针对脑死亡是否等同于死亡的争议,《世界脑死亡共识》并未给出解决方案,这涉及多学科,包括医学、宗教、文化和哲学等。

2. 脑死亡定义 《世界脑死亡共识》将脑死亡定义为脑功能永久性完全丧失,即无反应性昏迷,以及意识、脑干反射和自主呼吸丧失(强推荐)。《中国成人脑死亡指南》将脑死亡定义为包括脑干在内的全脑功能不可逆性丧失,即死亡。二者均采用全脑死亡标准,对脑死亡的定义原则是一致的,《世界脑死亡共识》还在阐述原则的基础上进行具体解释,使脑死亡的概念更加清晰、更易被理解^[1]。

3. 脑死亡名称变化 针对国际上存在全脑死亡和脑干死亡两种标准的情况,《世界脑死亡共识》建议弃用“全脑死亡”和“脑干死亡”,并以“BD/DNC”替代(弱推荐),虽然其判定标准在概念上不同,但确诊过程和临床程序是一致的^[1],判定结果是一样的,仅孤立性脑干损伤存在明显区别。孤立性脑干损伤仍可存在幕上脑血流和神经电活动,检测方法有脑电图、视觉诱发电位(VEP)和体感诱发电位(SEP)等,此类患者采取全脑死亡与脑干死亡标准的判定结果有可能不一致。BD/DNC的提出有助于减少全脑死亡与脑干死亡之间的争议,使诊断方法更加一致、标准化。《世界脑死亡共识》还建议,临床医师应遵循当地法律和标准中的全脑死亡或脑干死亡定义(强推荐)。

二、判定的最低临床标准

1. 判定的先决条件 《中国成人脑死亡指南》要求,判定脑死亡前有导致不可逆性昏迷的神经系统疾病。《世界脑死亡共识》则给出保守和具体推荐,导致不可逆性昏迷、脑干反射和自主呼吸丧失;判定前有颅内高压的神经影像学证据或证明颅内压等于或超过平均动脉压(弱推荐)、有足够长的观察期(强推荐);治疗阶段存在临床适应证时,应采取干预措施以降低颅内压,若无临床适应证,则不应仅为证明临床状态不可逆而进行上述干预措施(强推荐)。这些保守推荐可以保证脑死亡的不可逆,从而提高脑死亡判定的准确性。针对脑死亡判定应排除的混杂因素,《中国成人脑死亡指南》列举出

各种可能引起可逆性昏迷的病因,包括一氧化碳和乙醇中毒,镇静催眠药、抗精神病药、全身麻醉药和肌肉松弛药过量、作用消除时间延长和中毒等,休克,低温,严重电解质和酸碱平衡紊乱,严重内分泌和代谢功能障碍。《世界脑死亡共识》还提出一些具体建议,采用四个成串刺激(TOF)排除药物性麻痹;通过毒理学筛查、连续监测血药浓度、度过药物半衰期或辅助检查以排除中枢神经系统抑制剂的影响;血液中乙醇 ≤ 80 mg/dl以排除乙醇中毒的影响;纠正严重的代谢、酸碱和内分泌紊乱或通过辅助检查以排除严重代谢、酸碱和内分泌紊乱的影响,上述具体建议亦可增加脑死亡判定的可操作性。

2. 临床检查 《世界脑死亡共识》的临床检查与《中国成人脑死亡指南》基本一致,同时增加咽反射和四肢运动反应。《中国成人脑死亡指南》针对脑干反射缺项的情况,要求可判定项目至少重复 2 次并增加确认试验(辅助检查)。《世界脑死亡共识》则指出,如果临床检查(包括昏迷评估和脑干反射评估)存在缺项的情况,而其他已经完成的检查项目与 BD/DNC 相一致,则要求行辅助检查(强推荐)。

3. 呼吸暂停试验 呼吸暂停试验有可能增高患者颅内压,因此,为确保呼吸暂停试验仅在必要时进行,《世界脑死亡共识》和《中国成人脑死亡指南》均建议,完成其他临床检查项目并符合 BD/DNC 标准后,最后方行呼吸暂停试验(强推荐)。《世界脑死亡共识》还建议,行呼吸暂停试验前,应确保二氧化碳分压(PaCO_2)正常、呼吸机设置为自主呼吸模式,以使患者不会出现自主呼吸(强推荐)。为降低呼吸暂停试验的潜在风险,《世界脑死亡共识》还提出细节上的建议,若患者在判定期间出现失代偿,则由具有复苏经验者进行测试(强推荐);测试前应评估患者对呼吸机的需求和肺部状况,以明确患者能否耐受(强推荐);高位颈髓损伤患者不应行呼吸暂停试验,而以辅助试验替代(强推荐);应用持续气道正压通气(CPAP)/呼气末正压通气(PEEP),以预防肺不张(弱推荐),这些细节上的建议可进一步降低呼吸暂停试验的风险,以确保该测试是在必要且安全的情况下进行的,值得参考借鉴。关于呼吸暂停试验的目标值,《世界脑死亡共识》和《中国成人脑死亡指南》均要求 $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mm Hg(高碳酸血症患者 $\text{PaCO}_2 >$ 任意已知的慢性基线水平 20 mm Hg),前者同时要求 pH 值 < 7.3 。《世界脑死亡共识》还给出中止呼吸暂停试验的条件:收缩压 < 100 mm Hg

或平均动脉压(MAP) < 60 mm Hg、脉搏血氧饱和度(SpO_2)持续 $< 85\%$ 、不稳定型心律失常。

4. 检查次数 《世界脑死亡共识》建议,判定成人脑死亡的最低标准是 1 次检查(弱推荐),与《中国成人脑死亡指南》相一致。如需再次评估,《世界脑死亡共识》无需间隔期(弱推荐),且仅行 1 次阳性的呼吸暂停试验(弱推荐);《中国成人脑死亡指南》则要求间隔期为 6 小时,且 2 次评估均需行呼吸暂停试验。在脑死亡判定者的人数上,《中国成人脑死亡指南》要求至少 2 名临床医师(其中 1 名为神经内科医师)同时独立判定且意见一致;《世界脑死亡共识》建议,如需进行 2 次评估,应由 2 名独立的检查人员进行检查(弱推荐)。

三、辅助检查

《中国成人脑死亡指南》推荐,辅助检查是判定脑死亡的确诊试验,为强制性检查;《世界脑死亡共识》则建议,辅助检查是临床检查(包括呼吸暂停试验)难以全部完成或解释时的额外测试,并非所有情况均需完成。两种标准推荐的辅助检查项目也各有侧重。《中国成人脑死亡指南》推荐的辅助试验包括脑电图、体感诱发电位和经颅多普勒超声(TCD),至少完成并满足其中 2 项,倾向同时证实脑血流停止和神经细胞电活动消失;《世界脑死亡共识》则更倾向于证实脑血流停止的项目,包括 DSA、放射性核素检查和 TCD(强推荐);脑电图特异性较差,故建议不宜常规应用(弱推荐),而在去骨瓣减压术、颅骨开放性骨折、婴儿囟门未闭合等脑血管阻力受影响的情况下方考虑完善脑电图,且脑电图无法反映脑干电活动,应与体感诱发电位、脑干听觉诱发电位(BAEP)联合应用。TCD 常受声窗透声不良的限制,《世界脑死亡共识》认为 DSA 和放射性核素检查较 TCD 更准确,但是我国由于 DSA 和放射性核素检查价格昂贵,普及率较低,大范围推广应用并不现实。《世界脑死亡共识》未建议常规采用 CTA 和 MRA 诊断脑死亡,其诊断敏感性和特异性尚待进一步验证(弱推荐)。考虑到 CTA 在我国已逐渐普及以及其辅助诊断脑死亡的潜力,未来应加强对 CTA 判定脑死亡有效性和安全性的研究。

四、儿童/新生儿脑死亡/符合神经病学标准的死亡

《世界脑死亡共识》规定新生儿的年龄为妊娠 36 周至出生后 30 天,儿童的年龄上限为 14~18 岁,与《中国儿童脑死亡指南》规定的 29 天至 18 岁大致

相符。与《中国儿童脑死亡指南》不同,《世界脑死亡共识》推荐儿童脑死亡的判定应有观察期(强推荐),临床检查应包括吸吮反射和觅食反射(弱推荐)。《世界脑死亡共识》判定儿童脑死亡的辅助检查适应证与成人相同,辅助检查对判定儿童脑死亡并非常规操作,检查项目主要包括放射性核素检查(强推荐)和脑电图(弱推荐),但不推荐 TCD(强推荐);而《中国儿童脑死亡指南》则要求辅助检查是必需的,且检查项目与《中国成人脑死亡指南》相一致,包括脑电图、体感诱发电位和 TCD。检查次数上,《世界脑死亡共识》建议儿童脑死亡的判定至少 1 次检查且包括呼吸暂停试验;而《中国儿童脑死亡指南》则要求完成 2 次临床检查、确认试验、呼吸暂停试验并符合判定标准,方判定为脑死亡^[7]。

综上所述,《世界脑死亡共识》对脑死亡判定的程序描述具体、标准明确,安全性和可操作性都较强,值得我们学习和借鉴,但该标准与我国的临床实践尚存一定差异,主要体现为辅助检查地位和检查项目的侧重。未来需开展随机对照试验或大规模临床研究,以获得高质量的循证医学证据指导指南的制定,以及研发和验证新的检查项目辅助脑死亡的判定。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Greer DM, Shemie SD, Lewis A, Torrance S, Varelas P, Goldenberg FD, Bernat JL, Souter M, Topcuoglu MA, Alexandrov AW, Baldisseri M, Bleck T, Citerio G, Dawson R, Hoppe A, Jacobs S, Manara A, Nakagawa TA, Pope TM, Silvester W, Thomson D, Al Rahma H, Badenes R, Baker AJ, Cerny V, Chang C, Chang TR, Gnedovskaya E, Han MK, Honeybul S, Jimenez E, Kuroda Y, Liu G, Mallick UK, Markevich V, Mejia - Mantilla J, Piradov M, Quayyum S, Shrestha GS, Su YY, Timmons SD, Teitelbaum J, Videtta W, Zirpe K, Sung G. Determination of Brain Death/Death by Neurologic Criteria: The World Brain Death Project[J]. JAMA, 2020, 324:1078-1097.
- [2] Mollaret P, Goulon M. The depassed coma (preliminary memoir)

- [J]. Rev Neurol (Paris), 1959, 101:3-15.
- [3] A definition of irreversible coma: report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death[J]. JAMA, 1968, 205:337-340.
- [4] Lewis A, Bakkar A, Kreiger-Benson E, Kumpfbeck A, Liebman J, Shemie SD, Sung G, Torrance S, Greer D. Determination of death by neurologic criteria around the world [J]. Neurology, 2020, 95:e299-309.
- [5] Greer DM, Wang HH, Robinson JD, Varelas PN, Henderson GV, Wijdicks EF. Variability of brain death policies in the United States[J]. JAMA Neurol, 2016, 73:213-218.
- [6] Brain Injury Evaluation Quality Control Centre of National Health, Neurocritical Care Committee of Chinese Society of Neurology, Neurocritical Care Committee of Chinese Neurologist Association. Determination criteria and practice of human brain death in adults in China (Second Edition)[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2019, 99:1288-1292.[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, 99:1288-1292.]
- [7] Brain Injury Evaluation Quality Control Centre of National Health. Criteria and practical guidance for determination of brain death in children[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2019, 57: 331-335.[国家卫生健康委员会脑损伤质控评价中心. 中国儿童脑死亡判定标准与操作规范[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57: 331-335.]
- [8] Moschella M. Complexity of defining death: organismal death does not mean the cessation of all biological life [J]. J Med Ethics, 2017, 43:754-755.
- [9] Shah SK, Truog RD, Miller FG. Death and legal fictions[J]. J Med Ethics, 2011, 37:719-722.
- [10] Lewis A, Greer D. Current controversies in brain death determination[J]. Nat Rev Neurol, 2017, 13:505-509.
- [11] Huang AP, Bernat JL. The organism as a whole in an analysis of death[J]. J Med Philos, 2019, 44:712-731.
- [12] Truog RD. Defining death: lessons from the case of Jahi McMath [J]. Pediatrics, 2020, 146(Suppl 1):75-80.
- [13] Truog RD, Paquette ET, Tasker RC. Understanding brain death [J]. JAMA, 2020, 323:2139-2140.
- [14] Truog RD, Pope TM, Jones DS. The 50-year legacy of the Harvard Report on brain death[J]. JAMA, 2018, 320:335-336.
- [15] Vrselja Z, Daniele SG, Silbereis J, Talpo F, Morozov YM, Sousa AMM, Tanaka BS, Skarica M, Pletikos M, Kaur N, Zhuang ZW, Liu Z, Alkawadri R, Sinusas AJ, Latham SR, Waxman SG, Sestan N. Restoration of brain circulation and cellular functions hours post-mortem[J]. Nature, 2019, 568:336-343.

(本文编辑:彭一帆)
(收稿日期:2021-04-12)

下期内容预告 本刊 2021 年第 5 期报道专题为中枢神经系统感染性疾病,重点内容包括:感染性脑炎到自身免疫性脑炎;诊断陷阱及转化;脑脊液病原宏基因组测序纳入标准再探讨;抗逆转录病毒疗法时代:人类免疫缺陷病毒相关神经系统疾病研究进展;脑小血管病相关免疫性炎症发病机制研究进展;Creutzfeldt-Jakob 病¹⁸F-FDG PET 特点分析;细菌性脑膜炎合并缺血性卒中风险预测列线图模型的开发及验证;耐药性结核性脑膜炎动态脑脊液细胞学研究;病毒性脑炎患者创伤后成长及其影响因素分析;累及脑神经的鼻型毛霉菌病八例临床特点分析;中枢神经系统鼻疽奴卡菌感染一例;误诊为线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的神经梅毒一例