

·论著·

经颅多普勒超声对重型颅脑损伤患者
脑死亡诊断价值的临床研究

王利 李牧 王勇强 冯学泉 刘瑞 李伟 冯振广

【摘要】 目的 探讨经颅多普勒超声(TCD)对重型颅脑损伤患者脑死亡诊断的临床价值。方法 将天津医科大学一中心临床学院神经外科收治的 40 例重型颅脑损伤患者[格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分]按预后分为死亡组(15 例)与存活组(25 例),利用 TCD 动态检测大脑中动脉(MCA)频谱形态、舒张期逆行血流(RDF)出现率、MCA 平均血流速度(MCA-Vm),计算搏动指数(PI)。结果 存活组中 3 例患者均在伤后 24 h 内出现部分 RDF,持续时间短,均未超过 12 h,经药物或手术治疗后 RDF 波形均很快消失,但此类患者生存质量均差,6 个月后随访格拉斯哥预后评分(GOS)仅为 2 分,均为植物生存状态。死亡组中 12 例患者出现完全 RDF,2 例出现钉子波形改变,且 14 例患者脑死亡的特征性血流改变的出现早于临床脑死亡 6~40 h。与存活组比较,死亡组 MCA-Vm(cm/s)明显降低(20.07±13.97 比 56.72±16.87),PI 明显升高(3.95±3.51 比 1.25±1.06),RDF 频谱出现率明显增高(93.3%比 12.0%),差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。结论 TCD 脑血流动力学检测具有操作简单、床旁可行、无创伤、不受镇静药物干扰及可重复等优点,对于早期诊断重型颅脑损伤患者脑死亡具有较高的临床实用价值。

【关键词】 经颅多普勒超声; 颅脑损伤,重型; 脑死亡; 临床研究

Clinical study of value of transcranial Doppler ultrasonography in diagnosing brain death in severe craniocerebral injury WANG Li*, LI Mu, WANG Yong-qiang, FENG Xue-quan, LIU Rui, LI Wei, FENG Zhen-guang. *Department of Neurosurgery, First Central Clinical Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China

Corresponding author: LI Mu, Email: LiMu5333@163.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical value of transcranial Doppler (TCD) ultrasonography in diagnosing brain death in patients with severe craniocerebral injury. **Methods** Forty patients of severe craniocerebral injury defined by a scene Glasgow coma scale (GCS)≤8, admitted to Department of Neurosurgery of First Central Clinical Hospital of Tianjin Medical University, were divided into two groups based upon the prognosis: the death group ($n=15$) and the survival group ($n=25$). All patients were examined dynamically by TCD, and the occurrence of retrograde diastolic flow (RDF) and mean velocity (Vm) of middle cerebral arteries (MCA) were measured as well as the pulse index (PI). **Results** In the survival group, 3 showed partial RDF which was found within 24 hours after injury, and the duration was short lasting for no more than 12 hours, and the RDF wave disappeared very quickly after treatment of drug or operation. These patients were in persistent vegetative state with Glasgow outcome score(GOS) 2, having been followed up for 6 months. In the death group, 12 showed fully RDF, 2 showed very small systolic spike. The characteristic change of 14 patients' cerebral hemodynamics took place 6-40 hours before clinical brain death. Compared with survival group, Vm of MCA (cm/s) was significantly decreased (20.07±13.97 vs. 56.72±16.87), the value of PI was significantly increased (3.95±3.51 vs. 1.25±1.06), and the occurrence of RDF was also elevated (93.3% vs. 12.0%) in the death group, the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** TCD with the advantages of easy and bedside operation, noninvasiveness, no disturbance from sedatives and repeatability in cerebral homodynamic examination is of great clinic practical value in early diagnosing brain death in patients with severe cranial injury.

【Key words】 Transcranial Doppler; Severe craniocerebral injury; Brain death; Clinical study

经颅多普勒超声(TCD)是近年来发展起来的一

DOI:10.3760/ema.j.issn.1003-0603.2012.11.010

基金项目:卫生部 2011 年度国家临床重点专科建设项目(卫办医政函[2011]873)

作者单位:300192 天津医科大学一中心临床学院神经外科(王利、李牧、冯学泉、李伟、冯振广),重症医学科(王勇强);067000 河北,承德医学院(刘瑞)

通信作者:李牧,Email:LiMu5333@163.com

项新的检查脑血管的超声诊断技术,具有操作简单、床旁可行、无创伤、不受镇静药物干扰及可重复等优点,已广泛应用于脑血管疾病的诊断^[1]。此外,TCD 在脑死亡诊断方面的应用价值也越来越受到医疗界重视。本研究中通过对重型颅脑损伤患者早期行 TCD 脑血流动力学检测,评价 TCD 对于早期诊断重型颅脑损伤患者脑死亡的价值。

1 资料和方法

1.1 研究设计及病例观察:采用前瞻性对照研究方法,选择 2010 年 9 月至 2012 年 6 月本院神经外科收治的重型颅脑损伤患者 40 例。

病例纳入标准:伤后 24 h 内入院,入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)≤8 分;年龄 18~68 岁;未合并严重复合伤及休克,同时人工维持患者呼吸平稳,心率、血压在正常范围,保持出入量及水、电解质平衡;未使用中枢抑制剂(镇定剂、巴比妥类催眠药、镇痛剂、麻醉剂),无乙醇、药物等中毒及内分泌代谢障碍(甲状腺功能减退、肾上腺皮质功能减退、尿崩症等)病史;既往无明确的缺血性脑血管病史;颞窗未完全闭合。

本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,所有检查方法取得患者或家属知情同意。

1.2 临床资料:40 例患者中男性 23 例,女性 17 例;年龄 18~68 岁,平均 34 岁。致伤原因:交通伤 26 例,高处坠落伤 11 例,打击伤 3 例。主要损伤类型:弥漫性轴索损伤 11 例,脑挫裂伤合并硬膜下血肿 9 例,脑挫裂伤伴脑内血肿 7 例,硬膜外血肿 8 例,广泛脑挫裂伤弥漫脑肿胀 5 例。GCS 3~5 分 27 例,6~8 分 13 例。一侧瞳孔散大 11 例,两侧瞳孔散大 17 例。一侧开颅手术 21 例,双侧开颅手术 5 例,保守治疗 14 例。

1.3 检测指标及方法:采用 DWL Multi-Doppler TCD 超声检测仪(德国),探头频率 2 MHz,深度 50~65 mm。从颞窗动态检测大脑中动脉(MCA)频谱形态的变化,测定其平均流速,计算搏动指数(PI),上述数据均由计算机处理并记录。颞窗闭合者经眼窗检查。两次 TCD 检查间至少间隔 30 min。

1.4 统计学处理:计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,组间比较用独立样本 *t* 检验;计数资料以率表示,用 χ^2 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血流频谱形态(图 1):40 例重型颅脑损伤患者存活 25 例,死亡 15 例。存活组中 3 例患者出现部分舒张期逆行血流(RDF,图 1b),术前 GCS 评分均为 3~5 分,RDF 均出现在伤后 24 h 内,持续时间短(<12 h),经药物或手术治疗后 RDF 波形均很快消失,但此类患者生存质量均差,6 个月后随访格拉斯哥预后评分(GOS)仅为 2 分,均为植物生存状态。死亡组中 12 例脑血流出现完全 RDF(图 1c),2 例出现钉子波形(图 1d),且 14 例患者脑死亡的特征性血流改变早于临床脑死亡 6~40 h 出现。

2.2 存活组和死亡组大脑中动脉平均流速(MCA-V_m)、PI、RDF 出现率比较(表 1):与存活组比较,死亡组 MCA-V_m 明显降低,PI 值明显升高,RDF 出现率明显增多,两组比较差异均有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

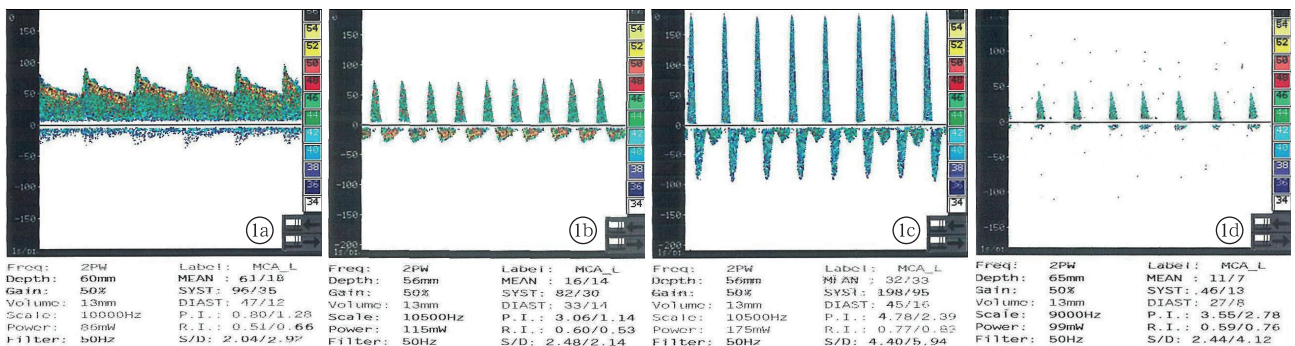
表 1 存活组和死亡组重型颅脑损伤患者 MCA-V_m、PI、RDF 出现率比较

组别	例数	MCA-V _m ($\bar{x} \pm s$, cm/s)	PI ($\bar{x} \pm s$)	RDF 出现率 [% (例)]
存活组	25	56.72 ± 16.87	1.25 ± 1.06	12.0 (3)
死亡组	15	20.07 ± 13.97 ^a	3.95 ± 3.51 ^b	93.3 (14) ^a

注:MCA-V_m:大脑中动脉平均流速,PI:搏动指数,RDF:舒张期逆行血流;与存活组比较,^a*P*<0.01,^b*P*<0.05

3 讨论

脑死亡概念的提出至今已有 50 余年历史了,它是医学科学深入发展所认识并揭示的科学现象。1959 年,法国学者 P. Mollaret 和 M. Goulon 在第 23 届国际神经学会上首次提出“昏迷过度”(le coma



注:MCA:大脑中动脉,RDF:舒张期逆行血流,Freq:探头频率,Depth:探测深度,Gain:增益,Volume:取样容积,Scale:标尺,Power:功率,Filter:滤波条件,Lable:所探测血管的名称,MCA-L:左侧大脑中动脉,MEAN:平均流速,SYST:收缩期流速,DIAST:舒张期流速,PI:搏动指数,RI:阻力指数,S/D:收缩期流速与舒张期流速的比值

图 1 经颅多普勒超声检测左侧 MCA 血流频谱形态 1a 为正常血流;1b 为部分 RDF;1c 为完全 RDF;1d 为钉子波形

dépassé)的概念,同时报道了存在这种病理状态的 23 个病例资料,并开始使用“脑死亡”(brain death)一词^[2]。1968 年在第 22 届世界医学大会上,美国哈佛医学院脑死亡定义审查特别委员会提出了“脑功能不可逆性丧失”作为新的死亡标准,并制定了世界上第一个脑死亡诊断标准^[3]。至今全世界已经有 80 多个国家报道相关脑死亡的诊断标准,各国标准不尽一致^[4]。有关脑死亡的定义及诊断标准仍存在争议,脑死亡不仅是医学的重要课题,还涉及法学、哲学及伦理等多学科,引起世人瞩目。

大脑的能量来源主要依赖于糖的有氧代谢,几乎无能量储备,因此脑组织对缺血、缺氧性损害十分敏感^[5-6]。重型颅脑损伤患者常因广泛的脑水肿、持续颅内压增高、脑灌注压下降、脑血流量不足,脑组织处于持续缺血、缺氧状态^[7-8];加上患者长期昏迷、免疫力低下、禁食水等因素,导致患者病死率较高^[9-10]。对重型颅脑损伤患者脑死亡的研究意义重大。目前诊断脑死亡主要依靠患者的临床表现,脑死亡的主要临床表现为深昏迷、自主呼吸停止、脑干反射全部消失。此外,还有多种辅助检测方法来证实脑死亡,如脑血管造影(AGF)、放射性核素扫描(BS)、脑电图(EEG)等^[11]。目前各国之间在脑死亡诊断的辅助检查方法方面尚未达成一致^[12]。AGF、BS 检查需搬动患者,有创伤性、放射性、费时长、价格昂贵等缺点,不便临床应用推广;EEG 检查需要较长时间,对技术标准要求较高,受中枢抑制类药物及床旁易干扰等因素影响,可靠性有限^[12-13]。

TCD 由于不受镇静药物的影响,早在 1998 年就有报道认为,对于使用镇静药物的患者,TCD 在诊断脑死亡方面有 EEG 不可取代的价值^[14]。此外,TCD 具有操作简单、床旁可行、无创伤及可重复等优点,近年来国外已将其作为评估脑血流的有效工具广泛用于临床^[12]。这一技术也被众多学者推荐应用于临床拟诊脑死亡患者的确认^[15]。中国成人脑死亡诊断标准^[16]已将 TCD 应用于脑死亡确认试验中。有研究发现,脑死亡者 TCD 脑血流频谱可表现为以下 3 种形式^[17]:①同时存在收缩期正向血流和 RDF,即来去血流或交替血流;②极小而尖锐的收缩期正向血流信号,即钉状血流(收缩早期单向性顺向血流信号,持续时间短于 200 ms,收缩峰流速低于 50 cm/s,在心动周期的其他时间无血流信号);③血流信号完全消失。还有研究认为,这 3 种血流频谱形态是脑死亡时 TCD 的特征性表现,在临床拟诊为脑死亡的前提下,如 TCD 出现上述频谱形态中的任

何一种即可诊断脑死亡^[18]。TCD 显示特征性频谱形态对脑死亡诊断有很高的价值,敏感性为 91.3%~100%,特异性达 100%^[19],且其结果几乎不受外界环境干扰,即使应用大剂量巴比妥等药物治疗对其影响也较小^[20]。

本研究中 14 例患者在临床脑死亡之前脑血流频谱已经出现 RDF 或钉子波形改变,主要是舒张期反流,脑血流特征性改变的出现早于临床脑死亡 6~40 h。存活组中 3 例 GCS 评分均为 3~5 分的患者仅在伤后短期出现一过性不完全的 RDF,但其生存质量均很差。说明脑血流频谱出现 RDF 预示患者预后不良。一旦患者持续出现完全的 RDF 和钉子频谱,应尽早进一步完善相关检查确诊脑死亡。脑死亡意味着治疗已无价值,可在取得患者家属知情同意的情况下放弃治疗,节约有限的医疗资源,同时也有机会能为器官移植提供较好质量的供体^[21]。总之,TCD 脑血流动力学检测对于早期诊断重型颅脑损伤患者脑死亡具有较高的临床实用价值。

参考文献

- [1] 焦明德. 临床多普勒超声学. 北京:中国协和医科大学出版社, 1999:25-155.
- [2] Anon. 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, 246:2184-2186.
- [3] Anon. 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, 205:337-340.
- [4] Wijdieks EF. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. Neurology, 2002, 58:20-25.
- [5] 朱曦,王振宇,谢京城. 重型脑损伤后脑氧代谢的变化及意义. 中国危重病急救医学, 2006, 18:285-289.
- [6] 王国锋, 王国荣, 周昆. 重型颅脑损伤昏迷患者的营养支持. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19:152-155.
- [7] 郑首学, 李牧. 重型颅脑损伤 200 例救治体会. 中国危重病急救医学, 2005, 17:316.
- [8] 刘长文, 郑永科, 陆骏, 等. Lund 概念与重型颅脑创伤后脑水肿的治疗. 中国危重病急救医学, 2010, 22:610-613.
- [9] 黄强, 戴伟民, 揭园庆, 等. 持续正中神经刺激促进重型颅脑损伤昏迷患者恢复的前瞻性非随机同期病例对照研究. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18:138-141.
- [10] 王晓峰, 李拴德, 杨喜民, 等. 应用黄芪治疗重型颅脑损伤的临床研究. 中国中西医结合急救杂志, 2001, 8:38-40.
- [11] 李海玲, 缪文丽, 任红贤, 等. 持续脑电双频指数监测对急性脑损伤患者预后的评估. 中国危重病急救医学, 2011, 23:352-354.
- [12] Marinoni M, Alari F, Mastronardi V, et al. The relevance of early TCD monitoring in the intensive care units for the confirming of

- brain death diagnosis. *Neurol Sci*, 2011, 32:73-77.
- [13] 杨文博,程芮. 脑电双频指数在重症监护病房中应用的研究进展. *中国危重病急救医学*, 2012, 24:315-317.
- [14] Ducrocq X, Hassler W, Moritake K, et al. Consensus opinion on diagnosis of cerebral circulatory arrest using Doppler-sonography: Task Force Group on cerebral death of the Neurosonology Research Group of the World Federation of Neurology. *J Neurol Sci*, 1998, 159:145-150.
- [15] Lange MC, Zétola VH, Miranda-Alves M, et al. Brazilian guidelines for the application of transcranial ultrasound as a diagnostic test for the confirmation of brain death. *Arq Neuropsiquiatr*, 2012, 70:373-380.
- [16] 卫生部脑死亡判定标准起草小组. 成人脑死亡判定标准(2009版). *疑难病杂志*, 2009, 8:271.
- [17] Lovrencic-Huzjan A, Vukovic V, Gopcevic A, et al. Transcranial Doppler in brain death confirmation in clinical practice. *Ultraschall Med*, 2011, 32:62-66.
- [18] Wijdicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, et al. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2010, 74:1911-1918.
- [19] Dosemeci L, Dora B, Yilmaz M, et al. Utility of transcranial doppler ultrasonography for confirmatory diagnosis of brain death: two sides of the coin. *Transplantation*, 2004, 77:71-75.
- [20] Segura T, Jiménez P, Jerez P, et al. Prolonged clinical pattern of brain death in patients under barbiturate sedation: usefulness of transcranial Doppler. *Neurologia*, 2002, 17:219-222.
- [21] 沈中阳. 中国的肝脏移植在希望中艰难前行. *中国危重病急救医学*, 2005, 17:577-579.

(收稿日期:2012-08-13)

(本文编辑:李银平)

· 科研新闻速递 ·

微量白蛋白尿可预测急性卒中后住院康复期患者长期心脑血管事件风险

神经系统疾病住院康复期患者存在很大的心脑血管事件的风险。微量白蛋白尿(MAU)是一个常见的重要风险预测因子,但目前并没有在住院康复期患者中得到证实。因此,有学者最近开展了一项前瞻性研究,旨在探讨 MAU 是否可作为急性卒中康复期患者心脑血管事件的风险预测指标。该研究纳入 1167 例急性期存活且处于住院康复期的急性缺血性卒中患者,采用试纸测试法测定 MAU,同时收集基础临床资料(卒中起因、功能障碍、合并症、踝臂指数、颈动脉内膜-中层厚度)以及随访 1 年后心脑血管事件的发生情况。结果显示:33.1%的患者 MAU 呈阳性。与 MAU 阴性患者相比,MAU 阳性患者平均年龄要大 4 岁(69 比 65, $P < 0.0001$),具有更高的体质指数(kg/m^2 : 27.8 比 27.1, $P = 0.03$)及腰围(女性:79.5% 比 50.4%, $P < 0.0001$; 男性:46.8% 比 43.2%, $P = 0.04$),并且具有更高的糖尿病患病率(41.8% 比 20.1%, $P < 0.0001$);同时,MAU 阳性患者中心房颤动[相对危险度(RR) = 1.38, 95% 可信区间(95% CI)为(1.09, 1.75)]、冠状动脉疾病[$RR = 1.54$, 95% CI 为(1.18, 2.00)]、心脏衰竭[$RR = 1.70$, 95% CI 为(1.10, 2.60)]、有症状的外周动脉疾病[$RR = 2.30$, 95% CI 为(1.40, 3.80)]和动脉粥样硬化导致的卒中比例较高(53.7% 比 35.4%, $P < 0.0001$)。MAU 与血管内膜-中层厚度增加、踝臂指数降低和多发血管疾病相关。中位随访 13 个月后发现,致命性或非致命性卒中事件发生率为 6.7%,病死率为 4.7%,合并心脑血管事件(卒中、心肌梗死、血管性死亡)发生率为 10.9%;其中,MAU 阳性患者心脑血管事件发生风险明显较 MAU 阴性患者高[总病死率的风险比为 2.2, 95% CI 为(1.3, 3.7);心脑血管事件风险比为 2.3, 95% CI 为(1.2, 4.4)]。因此,研究人员认为,MAU 阳性与多发血管疾病之间存在显著的相关性,而且 MAU 能预测缺血性卒中恢复期患者心脑血管事件发生的风险。MAU 可进一步用于神经科住院康复患者,为具有复发高风险患者进行早期干预打开了一个窗口。

喻文,编译自《BMC Neurol》,2012-09-24(电子版);胡森,审校

蛛网膜下腔出血急性期心血管功能的改变

希腊学者进行了一项有关蛛网膜下腔出血患者心血管功能变化的前瞻性临床研究,该研究旨在探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血急性期主动脉功能的改变,以评估潜在的心血管改变和迟发性脑梗死或转出重症监护病房(ICU)时格拉斯哥预后评分(GOS)之间的关系。该研究共纳入 37 例来自 2 个 ICU 的蛛网膜下腔出血患者,在患者进入 ICU 时(急性期)和至少 21 d 之后(稳定期)2 个时间点采用超声多普勒脉搏波流速评估主动脉弹性,用超声心动图评估患者左心室功能,同时测定患者血浆 B 型钠尿肽(BNP)及肌钙蛋白 I 水平。神经系统功能评分表(Hunt-Hess)评分和计算机断层扫描 Fisher 评分作为蛛网膜下腔出血严重程度的主要评价标准。结果显示:在蛛网膜下腔出血急性发作期,有 23 例患者(62%)呈现超常的脉搏波流速,14 例患者(38%)呈现左心室收缩功能障碍,脉搏波流速值与左室射血分数(LVEF)有显著关联性($P < 0.001$)。LVEF 和脉搏波流速值同时与 Hunt-Hess 评分($P \leq 0.004$)和 Fisher 评分($P \leq 0.03$)均有显著关联性。在动脉瘤性蛛网膜下腔出血稳定期,患者 LVEF 与脉搏波流速值有所改善($P < 0.005$),初始存在室壁运动异常的患者其改善程度更加显著。脉搏波流速值/LVEF 比值是蛛网膜下腔出血迟发性脑梗死的独立预测因子,LVEF、BNP、主动脉脉搏波流速值、脉搏波流速值/LVEF 比值能较好地预测蛛网膜下腔出血迟发性脑梗死或 GOS(1~3 分)。因此,研究人员认为,在蛛网膜下腔出血急性期发生明显的左室功能及主动脉弹性心血管功能改变,这种改变与不良预后显著相关,这种心血管功能变化对预测迟发性神经系统并发症具有一定的诊断价值。

喻文,编译自《Crit Care Med》,2012, 40: 223-232;胡森,审校