

# 脑死亡判定中自主呼吸激发试验新标准的影响因素研究

胡雅娟 张昕彤 陈晨

安徽医科大学第一附属医院神经内科, 合肥 230022

通信作者: 胡雅娟, Email: huyajuan@fy.ahmu.edu.cn

**【摘要】** 目的 探讨新标准下脑死亡判定中自主呼吸激发试验(AT)的影响因素及其临床效应,为优化操作流程、降低假阴性风险及并发症发生率提供依据。方法 基于安徽省脑损伤评价医疗质量控制中心数据库,回顾性分析完成AT且脱机时间在5~11 min的脑死亡患者数据。将2018年1月至2025年3月的数据作为模型开发队列,2025年6月至12月的数据作为外部验证队列。采用标准化病例报告表提取人口学特征、临床资料、评估与检查指标、AT操作细节等。采用Cochran-Armitage趋势检验分析脱机5~11 min时AT阳性率以及严重高碳酸血症、酸中毒、低氧血症等并发症发生率的时间变化趋势;并通过多元线性回归模型分析影响动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)和pH值的关键因素。结果 模型开发队列纳入384例脑死亡患者,外部验证队列纳入47例脑死亡患者,两个队列基线特征差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。随着脱机时间延长,AT阳性率呈升高趋势(Cochran-Armitage趋势检验: $Z=3.52, P<0.001$ ),AT阳性率从脱机5 min时的76.5%(13/17)升高至7 min时的91.7%(11/12),并在脱机7 min后AT阳性率增幅趋于平缓。同期并发症发生趋势分析显示,严重高碳酸血症(PaCO<sub>2</sub>>80 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)发生率呈升高趋势( $Z=4.09, P<0.001$ ),其中脱机10 min时的发生率高于脱机9 min时[44.7%(59/132)比21.6%(8/37),  $P<0.05$ ]。严重酸中毒(pH<7.20)发生率亦呈升高趋势( $Z=-4.69, P<0.001$ ),脱机10 min时的发生率高于7 min时[73.5%(97/132)比58.3%(7/12),  $P<0.05$ ]。低氧血症(PaO<sub>2</sub><60 mmHg)发生率呈降低趋势( $Z=-5.21, P<0.001$ ),7~11 min时的发生率差异无统计学意义( $F=0.859, P=0.525$ )。通过多元回归建立预测模型,结果显示脱机时间、脱机前PaCO<sub>2</sub>、脱机前pH值、心率、体质量是影响脱机后PaCO<sub>2</sub>水平的因素( $R^2=0.284, P<0.001$ );脱机时间、脱机前pH值、心率、血红蛋白是影响脱机后pH值的因素( $R^2=0.455, P<0.001$ )。经外部验证表明,脱机后pH值预测模型效能良好(平均绝对误差为0.038,  $R^2=0.69$ ),脱机后PaCO<sub>2</sub>预测模型具有一定预测能力(平均绝对误差为6.21 mmHg,  $R^2=0.62$ )。结论 实施PaCO<sub>2</sub>、pH值双重判定标准时,7~9 min的脱机时间窗可兼顾脑死亡诊断效能与患者安全性。干预策略如脱机前降低pH值、提高PaCO<sub>2</sub>有助缩短AT达标所需时间,但需综合评估个体因素(pH值、PaCO<sub>2</sub>、心率、血红蛋白、体质量等)。

**【关键词】** 脑死亡;脑死亡判定;呼吸暂停测试;影响因素;并发症

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250319-00163

## Research on influencing factors of the new standard for the apnea test in brain death determination

Hu Yajuan, Zhang Xintong, Chen Chen

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Hu Yajuan, Email: huyajuan@fy.ahmu.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To investigate the factors influencing the apnea test (AT) and its clinical effects in brain death determination under updated criteria, and to provide evidence for optimizing and reducing the risk of false-negative results and complications. **Methods** Based on the data from the Anhui Provincial Brain Injury Evaluation Quality Control Center, the data of brain-dead patients who completed AT with an off ventilator duration of 5–11 minutes were analyzed retrospectively. Data from January 2018 to March 2025 were used as the model development cohort, and the data from June to December 2025 were used as the external validation cohort. Demographic characteristics, clinical data, evaluation and examination indicators, AT operation details, etc. were extracted using standardized case report form. Temporal trends of AT positive rate and the incidences of severe hypercapnia, acidosis, hypoxemia and other complications when offline for 5–11 minutes were evaluated using the Cochran-Armitage trend test, and the key factors affecting the change of arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>) and pH were analyzed by multiple linear regression model. **Results** The model development cohort included 384 patients with brain death, and the external validation cohort included 47 patients with brain death. There was no significant difference in baseline characteristics between the two cohorts (all  $P>0.05$ ). With the extension of offline time, the positive rate of AT was gradually increased (Cochran-Armitage trend test:  $Z=3.52, P<0.001$ ), rising from 76.5% (13/17) at 5 minutes to 91.7% (11/12) at 7 minutes, and plateaued after 7 minutes. The trend analysis of complications in the same period showed that the incidence of severe hypercapnia (PaCO<sub>2</sub>>80 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa) showed a significant increasing trend ( $Z=4.09, P<0.001$ ), and was higher at 10 minutes than at 9 minutes [44.7% (59/132) vs. 21.6% (8/37),  $P<0.05$ ]. Severe acidosis (pH<7.20) became

more frequent over time ( $Z=-4.69, P<0.001$ ), and was higher at 10 minutes than at 7 minutes [73.5% (97/132) vs. 58.3% (7/12),  $P<0.05$ ]. The incidence of hypoxemia [arterial partial pressure of oxygen ( $\text{PaO}_2$ ) $<60$  mmHg] showed a decreasing trend ( $Z=-5.21, P<0.001$ ), with no statistically significant difference in incidence between 7–11 minutes ( $F=0.859, P=0.525$ ). The prediction model was established by multiple regression, indicated that offline time, pre-AT  $\text{PaCO}_2$ , pre-AT pH, heart rate, and body weight collectively influenced post-AT  $\text{PaCO}_2$  ( $R^2=0.284, P<0.001$ ). Offline time, pre-AT pH, heart rate, and hemoglobin were associated with post-AT pH ( $R^2=0.455, P<0.001$ ). External validation indicated good performance for the pH model (mean absolute error was 0.038,  $R^2=0.69$ ) and acceptable performance for the  $\text{PaCO}_2$  model (mean absolute error was 6.21 mmHg,  $R^2=0.62$ ).

**Conclusions** When implementing the dual-criteria standard ( $\text{PaCO}_2$  and pH), an offline time window of 7 to 9 minutes can balance diagnostic efficacy for brain death with patient safety. Pre-intervention strategies, such as lowering pH or raising  $\text{PaCO}_2$  before disconnection, may shorten the time needed to reach AT targets. However, should be guided by a comprehensive assessment of individualized patient factors, including baseline pH,  $\text{PaCO}_2$ , heart rate, hemoglobin, and body weight.

**【Key words】** Brain death; Determination of brain death; Apnea test; Influence factor; Complication

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250319-00163

脑死亡判定关乎患者救治终止决策、器官捐献伦理及法律程序,对医疗、家庭和社会均具有重大意义<sup>[1-5]</sup>。自主呼吸激发试验(apnea testing, AT)通过评估延髓呼吸中枢功能,是全球公认的脑死亡核心判定标准之一。其原理在于:当延髓功能完全丧失时,即使暴露于高碳酸血症[动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide,  $\text{PaCO}_2$ )升高]及酸中毒(pH 值降低)环境,脑死亡患者仍无法触发自主呼吸,此时判定为 AT 阳性;若观察到任何呼吸努力,则排除脑死亡诊断。

尽管 AT 具有不可替代性,但因操作复杂性导致其在临床实践中面临双重挑战。一方面,相较于脑电图(electroencephalogram, EEG)、短潜伏期体感诱发电位(short latency somatosensory evoked potential, SLSEP)及经颅多普勒超声(transcranial Doppler, TCD)等辅助检查,AT 的实施失败率和并发症发生风险较高<sup>[6-8]</sup>;另一方面,AT 需暂时脱机观察呼吸反应,可能诱发严重血流动力学波动甚至心搏骤停。2018 年我国一项关于脑死亡的多中心回顾性研究显示,有 50.7% 的患者完成了 AT, 42.0% 的患者在实施 AT 过程中因低血压和低氧血症而终止<sup>[8]</sup>。

为提升 AT 的安全性和诊断准确性,国际指南持续迭代。2020 年《全球脑死亡判定专家共识》首次提出需联合监测  $\text{PaCO}_2$  与 pH 值<sup>[5]</sup>。我国紧随国际趋势,于 2021 年发布修订标准,将传统单一  $\text{PaCO}_2$  阈值( $\geq 60$  mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)更新为  $\text{PaCO}_2 \geq 60$  mmHg 且 pH $<7.30$  的双重判定体系,并于 2023 年正式实施<sup>[3]</sup>;同期,美国也更新了相关指南<sup>[9]</sup>。

然而,新标准在临床实践中暴露出亟待解决的矛盾。① 极端值悖论:当  $\text{PaCO}_2 > 80$  mmHg 或

pH $<7.20$  时,严重高碳酸血症与严重酸中毒非但不能兴奋呼吸中枢,反而可能抑制中枢神经系统功能,诱发心律失常、抑制心肌等致命并发症<sup>[10-11]</sup>;

② 时间窗争议:国内外指南推荐 AT 脱机时间为 8~10 min<sup>[1-3, 5]</sup>,但有研究发现脱机 3 min 就有 38.2% 的脑死亡患者 AT 达标<sup>[12]</sup>。指南还推荐脱机每隔 2~3 min 采集一次动脉血气,直至  $\text{PaCO}_2$  和 pH 值达标<sup>[3, 5]</sup>。然而受限于动脉采血、标本转运及检测耗时等因素,实际操作中往往尽可能脱机足够长的时间(8~10 min)采血,使  $\text{PaCO}_2$ 、pH 值一次性达标,此举虽可减少因脱机时间不够  $\text{PaCO}_2$  和 pH 值不达标从而重复实施 AT 增加再次操作的风险,但可能会加剧并发症的发生。

目前,国内外尚缺乏针对  $\text{PaCO}_2$  和 pH 值双重判定标准下 AT 操作时效性与安全性关系的系统性研究,尤其缺乏每分钟并发症发生风险的量化数据。为此,本研究中通过多中心回顾性研究,旨在明确新标准下 AT 结果的关键影响因素,并建立  $\text{PaCO}_2$ 、pH 值双重脱机时间预测模型,为优化 AT 操作规范提供循证依据。

## 1 资料与方法

**1.1 数据来源与处理:**本研究数据来源于安徽省脑损伤评价质量控制中心(挂靠于安徽医科大学第一附属医院)数据库,选择数据库中确诊为脑死亡的病例,以 2018 年 1 月至 2025 年 3 月收治的病例作为模型开发队列,为了评估预测模型的泛化能力,以收集 2025 年 6 月至 12 月的病例作为外部验证队列。所有脑死亡判定均严格遵循中国脑死亡判定标准与技术规范<sup>[1-3]</sup>,其中 AT 作为核心判定条件,实施前均确认了体温、血压、血氧和血二氧化碳正常,满足先决条件。脱机前均给予了 100% 纯氧 15~20 min,脱机后人工气道内置入吸氧管,氧流

量 6 L/min, 脱机时间 8 ~ 10 min, 并于脱机前后进行了动脉血气分析; 如不能耐受 8 ~ 10 min 者则提前抽取了血气。判定标准: ① AT 阳性: 脱机后达到目标 PaCO<sub>2</sub> 阈值(基线 PaCO<sub>2</sub> ≤ 45 mmHg 时, 目标 PaCO<sub>2</sub> 阈值 ≥ 60 mmHg; 或基线 PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg 时, 目标 PaCO<sub>2</sub> 阈值较基线值升高 ≥ 20 mmHg) 且无任何自主呼吸运动; ② AT 结果无效: 若未达到上述阈值且无法重复试验, 则视为不可判定。

**1.1.1 纳入标准:** ① 年龄 ≥ 18 周岁; ② 不可逆性昏迷: 原发脑损伤明确, 排除代谢紊乱、药物中毒等可逆因素; ③ 符合脑死亡临床评估标准(脑干反射消失、无自主呼吸) 且至少经 2 项辅助检查验证(EEG、SLSEP、TCD); ④ 完整执行 AT 流程, 包括脱机时间、血气监测及呼吸运动记录; ⑤ 脱机时间在 5 ~ 11 min。

**1.1.2 排除标准:** ① 数据完整性不足, 关键变量缺失率 > 20%; ② 体外膜肺氧合患者(可能干扰 AT 结果判读)。

**1.2 伦理学:** 本研究的数据收集、使用与分析均符合医学伦理及数据安全相关规范。所用数据已进行去标识化处理, 研究方案经医院临床研究伦理委员会批准(审批号: PJ2025-02-38)。

**1.3 数据采集:** 采用标准化病例报告表提取相关变量。① 人口学特征: 年龄、性别、体质量; ② 临床资料: 脑损伤病因(创伤性/非创伤性)、生命体征(心率、血压、血氧饱和度)、实验室指标(肝肾功能、电解质、动脉血气分析); ③ 评估与检查: 昏迷、脑干反射、呼吸评估结果及辅助检查报告(EEG、SLSEP、TCD); ④ AT 操作细节: 脱机时长、血气监测时间点、呼吸运动监测方法等。

**1.4 统计学方法:** 采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。连续性变量以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验。分类变量以例数(百分比)表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 当理论频数 < 5 时, 采用 Fisher 精确检验。采用 Cochran-Armitage 趋势检验分析 AT 阳性率及各种并发症发生率随脱机时间(有序分类变量)的变化趋势。

采用多元线性回归分析 AT 脱机后 PaCO<sub>2</sub> 水平及 pH 值的独立影响因素。基于临床生理学意义选择相关指标作为自变量, 采用逐步回归法对纳入变量进行初始筛选, 将 *P* < 0.1 的变量纳入模型。鉴于基线 PaCO<sub>2</sub> 和 pH 值是影响呼吸驱动的决定性生理

因素, 在分析中将其强制保留在模型中。建模前对所有连续自变量进行多重共线性诊断, 方差膨胀因子(variance inflation factor, VIF) < 5, 表明不存在严重的多重共线性。最终保留在模型中的变量需满足 *P* < 0.05, 被认为具有独立的统计学意义。

为评估所构建预测模型的泛化性能, 使用外部验证队列进行验证。通过计算该队列中模型预测值与实测值之间的均方误差、平均绝对误差及决定系数(*R*<sup>2</sup>) 来量化模型的预测准确性、误差幅度及解释变异的能力。所有假设检验均为双侧检验, 检验水准  $\alpha$  值设定为 0.05。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

**2.1.1 模型开发队列:** 共纳入 384 例脑死亡患者, 平均年龄为 (46.7 ± 13.3) 岁(18 ~ 80 岁); 男性 322 例(83.9%), 女性 62 例(16.1%); 平均体质量为 (68.6 ± 11.1) kg。脑损伤病因: 脑外伤 166 例(43.2%), 脑出血 153 例(39.9%), 蛛网膜下腔出血 19 例(4.9%), 脑梗死 20 例(5.2%), 缺氧缺血性脑病 22 例(5.7%), 脑肿瘤 3 例(0.8%), 中枢神经系统感染 1 例(0.3%)。平均脱机时间为 (8.49 ± 1.84) min(5 ~ 11 min)。脱机前心率为 (94.36 ± 20.12) 次/min, 体温为 (37.05 ± 0.58) °C, 血红蛋白为 (104.03 ± 29.90) g/L, 血清渗透压为 (331.02 ± 25.56) mmol/L, pH 值为 7.39 ± 0.07, PaCO<sub>2</sub> 为 (40.44 ± 4.99) mmHg, 动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) 为 (344.45 ± 128.38) mmHg; 脱机后 pH 值为 7.18 ± 0.07, PaCO<sub>2</sub> 为 (75.27 ± 12.10) mmHg, PaO<sub>2</sub> 为 (246.52 ± 151.03) mmHg。

**2.1.2 外部验证队列:** 最终有 47 例脑死亡患者纳入分析, 平均年龄为 (47.3 ± 12.9) 岁(23 ~ 76 岁); 男性 41 例(87.2%), 女性 6 例(12.8%); 平均体质量为 (73.9 ± 7.1) kg。脑损伤病因分布与开发队列相似。平均脱机时间为 (8.87 ± 1.60) min(5 ~ 11 min)。脱机前心率为 (89.52 ± 26.77) 次/min, 体温为 (37.04 ± 0.23) °C, 血红蛋白为 (102.60 ± 30.51) g/L, 血清渗透压为 (330.39 ± 23.87) mmol/L, pH 值为 7.41 ± 0.07, PaCO<sub>2</sub> 为 (40.08 ± 5.54) mmHg, PaO<sub>2</sub> 为 (362.80 ± 102.04) mmHg; 脱机后 pH 值为 7.18 ± 0.07, PaCO<sub>2</sub> 为 (72.08 ± 10.50) mmHg, PaO<sub>2</sub> 为 (272.29 ± 129.00) mmHg。模型开发队列与外部验证队列在主要基线特征方面差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05), 具有可比性。

**2.2 AT 阳性率:** AT 脱机时间在 5 ~ 11 min 时, AT

阳性率随脱机时间延长而升高 (Cochran-Armitage 检验,  $Z=3.52, P<0.001$ )。其中,脱机 5~7 min 时 AT 阳性率增幅相对显著,脱机 6 min 时 AT 阳性率较脱机 5 min 时增幅 6.8%,脱机 7 min 时 AT 阳性率较脱机 6 min 时增幅达 8.4%。自脱机 7 min 起, AT 阳性率增长趋于平缓, AT 阳性率趋于稳定在峰值,脱机 8 min 时 AT 阳性率较脱机 7 min 时增幅 1.0%, 后续 8~9 min、9~10 min、10~11 min 各相邻时段 AT 阳性率增幅维持在 1.9%~3.1%,相邻时间点的 AT 阳性率比较差异均无统计学意义 (均  $P>0.05$ ),提示 AT 阳性率在脱机 7 min 后进入平台期。不同脱机时间 AT 阳性率结果见表 1。

表 1 384 例患者脑死亡判定中不同脱机时间下 AT 阳性率和并发症发生率的变化趋势

脱机时间	例数 (例)	AT 阳性率 [% (例)]	AT 并发症发生率 [% (例)]		
			严重高碳酸血症	严重酸中毒	低氧血症
5 min	17	76.5 (13)	0 (0)	41.2 (7)	29.4 (5)
6 min	18	83.3 (15)	11.1 (2)	44.4 (8)	27.8 (5)
7 min	12	91.7 (11)	25.0 (3) <sup>a</sup>	58.3 (7)	16.7 (2)
8 min	164	92.7 (152)	31.7 (52) <sup>a</sup>	62.2 (102) <sup>a</sup>	6.1 (10) <sup>ab</sup>
9 min	37	94.6 (35)	21.6 (8) <sup>a</sup>	62.2 (23)	5.4 (2) <sup>ab</sup>
10 min	132	97.7 (129) <sup>ab</sup>	44.7 (59) <sup>abcd</sup>	73.5 (97) <sup>abc</sup>	3.0 (4) <sup>ab</sup>
11 min	4	100.0 (4)	50.0 (2) <sup>ab</sup>	100.0 (4) <sup>ab</sup>	0 (0)
Z 值		3.52	4.09	-4.69	-5.21
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注: AT 为自主呼吸激发试验;与脱机 5 min 比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ;与脱机 6 min 比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ;与脱机 8 min 比较, <sup>c</sup> $P<0.05$ ;与脱机 9 min 比较, <sup>d</sup> $P<0.05$

2.3 并发症发生情况:不同脱机时间 AT 并发症结果见表 1。

AT 脱机时间在 5~11 min 时,严重高碳酸血症 ( $\text{PaCO}_2>80 \text{ mmHg}$ ) 发生率随脱机时间延长呈升高趋势 (Cochran-Armitage 趋势检验:  $Z=4.09, P<0.001$ )。其中,脱机 10 min 时严重高碳酸血症发生率高于脱机 9 min 时 ( $\chi^2=6.441, P=0.012$ ),说明超过 9 min 的脱机时间可能造成更高风险的严重高碳酸血症。

AT 脱机时间在 5~11 min 时,随脱机时间延长总体严重酸中毒 ( $\text{pH}<7.20$ ) 发生率呈上升趋势 (Cochran-Armitage 趋势检验:  $Z=-4.69, P<0.001$ )。其中,脱机 10 min 时的严重酸中毒发生率高于脱机 8 min 时 ( $\chi^2=4.48, P=0.034$ )。

AT 脱机时间在 5~11 min 时,低氧血症 ( $\text{PaO}_2<60 \text{ mmHg}$ ) 发生率从 5 min 时的 29.4% 降至 11 min 时的 0% (Cochran-Armitage 趋势检验:

$Z=-5.21, P<0.001$ )。其中,脱机 7~11 min 时脱机后  $\text{PaO}_2$  差异无统计学意义 ( $F=0.859, P=0.525$ )。尽管低氧血症发生率随脱机时间延长而下降,但需要说明的是:由于血氧饱和度下降到 0.90 会立即终止 AT,因此,脱机时间较长的组别中更多的是肺功能好、能够耐受更长试验而未出现低氧的患者。

2.4 多元回归模型分析:通过逐步回归法构建多元线性回归模型,纳入的初始变量包括年龄、性别、体质量、心率、体温、血红蛋白、血清渗透压、和脱机前的 pH 值、 $\text{PaCO}_2$  和  $\text{PaO}_2$ ,以及本研究关注的主要变量脱机时间。

2.4.1 脱机后  $\text{PaCO}_2$  水平的影响因素:多元线性回归模型分析表明,脱机时间、脱机前 pH 值、脱机前  $\text{PaCO}_2$ 、体质量和心率是脱机后  $\text{PaCO}_2$  水平的影响因素 (均  $P<0.05$ ;表 2)。脱机时间延长、脱机前 pH 值升高、脱机前  $\text{PaCO}_2$  升高、心率增快可导致脱机后  $\text{PaCO}_2$  水平升高,体质量增加可使其降低。预测公式:脱机后  $\text{PaCO}_2=-270.510+1.669\times\text{脱机时间}+1.283\times\text{脱机前 PaCO}_2+37.891\times\text{脱机前 pH 值}+0.076\times\text{心率}-0.107\times\text{体质量}$ 。模型效能:  $R^2=0.284, F=29.088, P<0.001$ ;各影响因素 VIF 均小于 5,排除多重共线性干扰。

表 2 不同因素对患者脑死亡判定中 AT 脱机后  $\text{PaCO}_2$  水平影响的多元线性回归分析

因素	非标准化 $\beta$ 值	$s_e$	标准化 $\beta$ 值	t 值	P 值	共线性统计容差	共线性统计 VIF
常数项	-270.510	64.933		-4.257	<0.001		
脱机时间	1.669	0.336	0.226	4.969	<0.001	0.946	1.057
脱机前 pH 值	37.891	8.054	0.226	4.705	<0.001	0.844	1.185
脱机前 $\text{PaCO}_2$	1.283	0.120	0.516	10.685	<0.001	0.840	1.191
体质量	-0.107	0.049	-0.099	-2.203	0.028	0.961	1.041
心率	0.076	0.026	0.130	2.918	0.004	0.985	1.015

注: AT 为自主呼吸激发试验,  $\text{PaCO}_2$  为动脉血二氧化碳分压, VIF 为方差膨胀因子;空白代表无此项

2.4.2 脱机后 pH 值的影响因素:多元线性回归模型分析显示,脱机时间、脱机前 pH 值、心率和血红蛋白是脱机后 pH 值的影响因素 (均  $P<0.05$ ;表 3)。脱机前 pH 值升高、血红蛋白升高可升高脱机后 pH 值;脱机时间延长、心率增快可使其降低。预测公式:脱机后  $\text{pH 值}=2.726-0.011\times\text{脱机时间}+0.615\times\text{脱机前 pH 值}+0.00033\times\text{血红蛋白}-0.00038\times\text{心率}$ 。模型效能:  $R^2=0.455, F=79.833, P<0.001$ ;各影响因素 VIF 均小于 5,排除多重共线性干扰。

2.5 预测模型的外部验证结果:将验证队列 47 例

表 3 不同因素对患者脑死亡判定中 AT 脱机后 pH 值影响的多元线性回归分析

因素	非标准化 β 值	SE	标准化 β 值	t 值	P 值	共线性 统计容差	共线性 统计 VIF
常数项	2.726	0.294		9.112	<0.001		
脱机前 pH 值	0.615	0.038	0.614	16.036	<0.001	0.972	1.029
心率	<-0.001	<0.001	-0.108	-2.829	<0.001	0.979	1.022
脱机时间	-0.011	0.002	-0.271	-7.154	<0.001	0.992	1.008
血红蛋白	<-0.001	<0.001	0.138	3.602	<0.001	0.965	1.036

注：AT 为自主呼吸激发试验，VIF 为方差膨胀因子；空白代表无此项

患者的基线指标代入预测公式，计算预测值并与实测值进行比较。脱机后 pH 值预测模型在独立数据中表现出优良且稳定的预测效能，其预测值与实测值的平均绝对误差为 0.038， $R^2$  为 0.69。脱机后 PaCO<sub>2</sub> 预测模型在独立验证中亦具有一定的预测能力，其预测值与实测值的平均绝对误差为 6.21 mmHg， $R^2$  为 0.62。

### 3 讨论

本研究基于我国最新脑死亡判定标准，系统性揭示了 PaCO<sub>2</sub> 和 pH 值双重判定体系下 AT 的诊断效能-安全性平衡关系，并构建了脱机时间优化模型，为临床规范操作提供了关键证据支持。

本研究显示，AT 阳性率随着脱机时间的延长而升高，从脱机 5 min 的 76.5% 递增至脱机 11 min 的 100%，提示延长脱机时间可以提高检测的敏感性。然而进一步分析发现，脱机 7 min 时 AT 阳性率已达 91.7%，结合其后续增幅趋缓且差异无统计学意义的特征，该时间节点可以作为脱机时间窗的起始阈值；而脱机 9 min 平台期的形成，进一步验证了脱机 7~9 min 的诊断效能的稳定性，需要注意的是，尽管 7~11 min 的脱机窗口可以维持高 AT 阳性率 (91.7%~97.7%)，但还需结合并发症发生风险进行综合考量。

在安全性方面，前期研究显示，AT 的并发症包括严重低氧血症 (PaO<sub>2</sub><60 mmHg)、严重低血压 (收缩压<90 mmHg)、严重酸中毒 (pH<7.20)、严重高碳酸血症 (PaCO<sub>2</sub>>80 mmHg)、颅内压升高、肺动脉高压、心律失常、心搏骤停和气胸<sup>[13-17]</sup>。一项涵盖 129 例患者的观察数据显示，高达 2/3 的患者会发生 AT 并发症，其中严重低血压占 12%，酸中毒占 68%，低氧血症占 23%<sup>[18]</sup>。需要关注的是，高碳酸血症在生理状态下可有效刺激中枢和外周化学感受器，但对于接受 AT 的严重脑损伤患者，若 PaCO<sub>2</sub> 在短

时间内迅速升高并超过 80 mmHg，则需警惕其可能产生二氧化碳麻醉作用，发生中枢性抑制<sup>[19]</sup>。严重酸中毒则可抑制心肌收缩力，降低血管对儿茶酚胺的反应性，出现顽固性低血压、恶性心律失常、抑制中枢等<sup>[10]</sup>。

本研究中低氧血症发生率并未随着脱机时间延长而增高，但严重高碳酸血症和严重酸中毒的发生率呈现时间依赖性特征。脱机 9 min 时严重高碳酸血症发生率从 21.6% 骤升至脱机 10 min 时的 44.7%，表明脱机超过 9 min 时发生高碳酸血症的风险显著增加。类似地，严重酸中毒发生率在脱机 8 min 后快速攀升，脱机 10 min 时严重酸中毒发生率已高达 73.5%，高于脱机 8 min 时的 62.2%，尽管脱机 10 min 时严重酸中毒发生率高于脱机 9 min 时的 62.2%，但由于 9 min 组样本量较小 (仅 37 例)，差异未达统计学意义，提示脱机 10 min 时酸中毒发生率高，存在潜在临床危害。

综上，脱机时间窗的选择需权衡诊断敏感性与安全性。7~9 min 的脱机窗口可维持较高的 AT 阳性率 (91.7%~94.6%)，同时避免高碳酸血症和酸中毒的发生风险显著升高 (如脱机 9 min 时高碳酸血症发生率为 21.6%，酸中毒发生率为 62.2%)。而脱机时间超过 9 min 虽能进一步提高 AT 阳性率至 97.7%，但伴随高碳酸血症 (44.7%) 和酸中毒 (73.5%) 发生风险骤增，可能抵消诊断获益。因此，建议将脱机 7~9 min 作为兼顾效能与安全性的临床操作窗口，为优化脱机策略提供循证依据。

既往认为，在无通气下 PaCO<sub>2</sub> 以 3 mmHg/min 的速度增加<sup>[20]</sup>，因此以脱机 8~10 min 后 PaCO<sub>2</sub> 超过基线值 20 mmHg 作为脑死亡判定 AT 脱机建议时间的依据。而实际上我们发现，PaCO<sub>2</sub> 升高速度个体差异很大，并非呈现均一的线性增长特征。进一步回归分析表明，脱机后 PaCO<sub>2</sub> 受脱机时间、脱机前 pH 值、脱机前 PaCO<sub>2</sub>、体质量及心率共同影响；模型中脱机时间的系数为 1.669，提示无其他因素干扰时，PaCO<sub>2</sub> 基础升高速率为 1.669 mmHg/min。脱机前 pH 值升高、脱机前 PaCO<sub>2</sub> 升高、心率增快会放大脱机时间对 PaCO<sub>2</sub> 上升的影响效应，使相同脱机时长内 PaCO<sub>2</sub> 上升幅度更大；体质量增加则会减弱该效应，降低相同脱机时长内 PaCO<sub>2</sub> 的上升幅度。同时，多元线性回归分析显示，脱机后 pH 值的独立影响因素包括脱机时间、脱机前 pH 值、心率及血红蛋白，其中脱机时间延长、心率增快可降低脱机后

pH 值; 脱机前 pH 值升高、血红蛋白升高则有可升高脱机后 pH 值。上述模型均通过多重共线性检验, 且模型拟合度良好, 经模型的外部验证, 脱机后 pH 值预测模型效能良好(平均绝对误差为 0.038,  $R^2$  为 0.69), 脱机后 PaCO<sub>2</sub> 预测模型具有一定预测能力(平均绝对误差为 6.21 mmHg,  $R^2$  为 0.62)。基于此, 对于脱机前 PaCO<sub>2</sub> 偏高、脱机前 pH 值偏高、体质量较轻和心率较快的患者, 可适度缩短脱机时间以降低严重高碳酸血症风险, 对于脱机前 pH 值偏低或血红蛋白较低、心率越快的患者, 可适度缩短脱机时间以规避严重酸中毒风险, 这为临床实施“个体化时间滴定”提供了理论依据。

多元线性回归模型揭示, 生理状态显著影响了 AT 的结局。如体质量增加不仅降低了脱机后 PaCO<sub>2</sub> 水平, 还可能与肥胖患者二氧化碳储存容量增大相关; 心率增快可加速 PaCO<sub>2</sub> 水平升高, 同时加重脱机后酸中毒, 反映交感兴奋对代谢-呼吸平衡的复杂影响。因此进行 AT 脱机前除了评估是否具备实施条件, 如 PaO<sub>2</sub>、体温、血压情况, 还应综合评估患者体质量、心率循环稳定性及贫血程度, 必要时可通过预干预(如输注红细胞、调整通气策略)优化 AT 条件。

本研究存在一定局限性: ① 回顾性设计可能导致选择偏倚; ② 未纳入儿科及体外膜肺氧合支持等特殊人群; ③ 无动态血气监测数据, 未来需开展前瞻性多模态研究, 结合实时经皮二氧化碳监测技术, 建立动态风险预警模型。

#### 4 结论

在 PaCO<sub>2</sub> 和 pH 值双重判定标准下, 7~9 min 的脱机时间窗可实现脑死亡诊断效能与患者安全的最佳平衡。预干预策略如脱机前降低 pH 值、提高 PaCO<sub>2</sub>, 有助缩短 AT 达标所需时间。建议综合评估个体化因素(pH 值、PaCO<sub>2</sub>、心率、血红蛋白、体质量等), 预测所需要的 AT 脱机时间, 优化个体化 AT 操作流程, 纳入时间-风险量化指标, 并建立多因素决策支持系统。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 胡雅娟: 酝酿和设计实验、实施研究、起草文章、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费、指导; 张彤昕: 采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析; 陈晨: 采集数据、分析/解释数据、统计分析

#### 参考文献

- [1] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2013.09.015.
- [2] 宿英英. 《中国成人脑死亡判断标准与操作规范(第二版)》解读[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(17): 1286-1287. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.17.002.
- [3] 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. 《脑死亡判定标准与操作规范: 专家补充意见(2021)》[J]. 中华医学杂志, 2021, 101(23): 1758-1765. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200924-02706.
- [4] Lang CJ, Heckmann JG. Apnea testing for the diagnosis of brain death[J]. Acta Neurol Scand, 2005, 112(6): 358-369. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00527.x.
- [5] Greer DM, Shemie SD, Lewis A, et al. Determination of brain death/death by neurologic criteria: the world brain death project[J]. JAMA, 2020, 324(11): 1078-1097. DOI: 10.1001/jama.2020.11586.
- [6] Su YY, Zhang Y, Chen WB, et al. Minimum criteria for brain death determination: consensus promotion and Chinese practice[J]. Neurocrit Care, 2022, 37(2): 479-486. DOI: 10.1007/s12028-022-01508-0.
- [7] Wijndicks EF. Determining brain death in adults [RETIRED][J]. Neurology, 1995, 45(5): 1003-1011. DOI: 10.1212/wnl.45.5.1003.
- [8] 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. DOI: 10.4103/0366-6999.247193.
- [9] Greer DM, Kirschen MP, Lewis A, et al. Pediatric and adult brain death/death by neurologic criteria consensus guideline[J]. Neurology, 2023, 101(24): 1112-1132. DOI: 10.1212/WNL.000000000207740. Erratum in: Neurology, 2024, 102(3): e208108. DOI: 10.1212/WNL.000000000208108.
- [10] 王建枝, 钱睿哲. 病理生理学(第 9 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 120-125.
- [11] Nattie E, Li AH. Central chemoreceptors: locations and functions[J]. Compr Physiol, 2012, 2(1): 221-254. DOI: 10.1002/ephy.c100083.
- [12] Brain Injury Evaluation Quality Control Center of National Health Commission. Apnea testing practice to increase baseline PaCO<sub>2</sub> and frequency of blood gas analyses[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2024, 38(4): 1006-1010. DOI: 10.1053/j.jvca.2023.12.028.
- [13] Hodgson LE, Murphy PB, Hart N. Respiratory management of the obese patient undergoing surgery[J]. J Thorac Dis, 2015, 7(5): 943-952. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.03.08.
- [14] Wu XL, Fang Q, Li L, et al. Complications associated with the apnea test in the determination of the brain death[J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(13): 1169-1172.
- [15] Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be?[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1994, 150(6 Pt 1): 1722-1737. DOI: 10.1164/ajrcm.150.6.7952641.
- [16] Lang CJ. Blood pressure and heart rate changes during apnoea testing with or without CO<sub>2</sub> insufflation[J]. Intensive Care Med, 1997, 23(8): 903-907. DOI: 10.1007/s001340050430.
- [17] Revuelto-Rey J, Rosich-Andreu S, Egea-Guerrero JJ. Intracranial pressure and hypercapnia during the apnoea test for the diagnosis of brain death[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(12): e84. DOI: 10.1111/ene.12786.
- [18] Saposnik G, Rizzo G, Vega A, et al. Problems associated with the apnea test in the diagnosis of brain death[J]. Neurol India, 2004, 52(3): 342-345.
- [19] Pippalapalli J, Lumb AB. The respiratory system and acid-base disorders[J]. BJA Educ, 2023, 23(6): 221-228. DOI: 10.1016/j.bjae.2023.03.002.
- [20] Dominguez-Roldan JM, Barrera-Chacon JM, Murillo-Cabezas F, et al. Clinical factors influencing the increment of blood carbon dioxide during the apnea test for the diagnosis of brain death[J]. Transplant Proc, 1999, 31(6): 2599-2600. DOI: 10.1016/s0041-1345(99)00518-7.

(收稿日期: 2025-03-19)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)