

持续性植物状态

—— 植物人 ——

PERSISTENT VEGETATIVE STATE

张国瑾 主编



1.1

南京出版社

主 编 张国瑾

副主编 王传民 王培东

编 者 周绍慈 谢康民

赵增荣 杨德功

审 阅 史玉泉 王一镗

持续性植物状态 — 植物人

张国瑾 主编

南京出版社出版发行

新华书店经销

南京京新印刷厂印刷

开本:850×1168 毫米 1/32 印张:6 字数:162 千 插图:67 幅

1998 年 8 月第 1 版 1998 年 8 月第 1 次印刷

印数:1~3100 册

ISBN 7-80614-397-1/R·13

定价:25.00 元

(南京版图书如有印装质量问题可向承印厂调换)

目 录

绪 言	(1)
第一章 持续性植物状态的命名及定义	(2)
第二章 持续性植物状态的发病机制及病理	(6)
第三章 持续性植物状态的流行病学	(16)
第四章 持续性植物状态的病因	(20)
第五章 持续性植物状态的临床表现	(23)
第六章 持续性植物状态的实验室检查	(25)
第一节 脑电图	(25)
第二节 诱发电位	(28)
第三节 CT 及 MRI	(37)
第四节 磁共振波谱	(47)
第五节 脑血流和脑代谢	(51)
第七章 持续性植物状态的诊断及鉴别诊断	(61)
第一节 诊断	(61)
第二节 鉴别诊断	(67)
第三节 评分标准	(72)
第八章 持续性植物状态的预后	(83)
第九章 持续性植物状态的治疗	(97)
第一节 概况	(97)
第二节 药物治疗	(101)
第三节 高压氧治疗	(107)
第四节 电刺激疗法	(113)
第五节 脑积水的外科治疗	(135)
第六节 并发症的处理	(140)
第七节 社会及家庭动力	(144)

第八节	是否可以终止治疗·····	(146)
第九节	中医辨证论治探讨·····	(148)
第十章	持续性植物状态动物模型的建立·····	(164)
第一节	动物模型及其意义·····	(164)
第二节	PVS 动物模型研制的途径及方法 ·····	(165)
第三节	有关 PVS 病理模型一些问题的讨论 ·····	(184)
后 记	·····	(189)

绪 言

持续性植物状态(persistent vegetative state,PVS)又称植物生存。这一命名由 Jennett 和 Plum 于 1972 年首先提出,当时主要用于描述严重颅脑损伤的病人在病情恢复过程中从昏迷进入醒觉而无认知的状态。近年来随着社会急救系统、诊疗技术和重症监护技术的发展,急诊病人的死亡率明显降低,但同时也带来了一个新的医学和社会问题,即大量出现 PVS 病人。根据美国近年来的估计,目前大约有 10 000~25 000 名成人和 4 000~10 000 名儿童处于 PVS,而且发病率有逐年增加的趋势。因此,PVS 已成为当前国内外严重关注的问题。自从 1989 年以来美国神经病学会、美国医学会和英国医学会相继发表了有关 PVS 的诊断标准及处理原则的文章。美国于 1991 年成立了由美国神经病学会、美国神经病协会、美国儿童神经病学会、美国神经外科医师协会及美国儿科学会共同组成的“多学科 PVS 专题研究组”(The Multi-Society Task Force on PVS),他们收集了世界上所有的 PVS 文献,于 1994 年在新英格兰医学杂志上发表了一篇具有权威性的文章,全面论述了 PVS 的定义、病因、诊断及预后等问题。英国于 1995 年也成立了“植物状态治疗专题研究组”(Working Party on the Management of the Vegetative State),并于 1996 年召开了一次国际研讨会。日本对 PVS 的研究开始较早,从 70 年代开始就报道了有关 PVS 的研究,1991 年成立了“昏迷治疗协会”(The Society for Treatment of Coma),每年召开一次全国性会议,重点讨论 PVS。我国于 1996 年在南京成立了“意识障碍专业组”,会上讨论并通过了我国的 PVS 诊断标准和评分标准。总之,近年来国内外 PVS 的研究已逐渐得到重视,预计在不久的将来一定会有许多新的基础和临床研究成果涌现出来。

第一章 持续性植物状态的命名及定义

一、命名

Giacino 及 Zasler (1995)曾指出,对于治疗严重脑损伤的医生来说,主要困难在于“对脑损伤的低水平神经功能状态缺乏恰当一致的命名以及对现有命名的正确理解”。当前世界文献中有关脑损伤后严重意识障碍的命名非常混乱,很有必要在命名问题上取得共识。

Jennett 和 Plum 在提出“持续性植物状态”一词之前,回顾了文献中的相关综合征,如脑死亡(brain death, coma dépassé)、无动性缄默(akinetic mutism, coma vigile)、永久性昏迷(permanent coma)、不可逆性昏迷(irreversible coma)、长期昏迷(prolonged coma)、昏睡(stupor)、痴呆(dementia)、去大脑状态(decerebrate state)、去皮质状态(decorticate state)、失皮质综合征(apallic syndrome)、闭锁综合征(locked-in syndrome, de-efferent state)。他们认为这些命名都有一定的局限性,有的仅仅是对某些综合征的描述,如无动性缄默;有的只是描述临床表现,如去大脑状态和去皮质状态;有的则不很确切,如永久性、不可逆性和长期昏迷;有的则未得到病理解剖证实,如失皮质状态。因此,他们决心提出一个能全面反映这种状态的全新命名,于是创造性地应用了“植物状态”一词。根据英国牛津字典“vegetate”(植物似地生长)的词意是“过着一种仅仅是躯体生存,而缺乏智能或社交活动的生活”(1740年),“vegetative”(植物似的)则用于描述“一种能够生长或发育,但缺乏感觉和思维的有机体”(1764年)。顾名思义,植物状态的病人已失去正常人的某些生理功能,如言语、思维、情感、运动和感觉等功能,而仅仅保留一些植物所具有的功能,如呼吸、新陈代谢等生长和发育的功能。Jennett 等强调,采用这一命名的优点是不需要

脑电图、脑血流或脑代谢测定等特殊检查,只要根据临床表现即可作出诊断。同时也便于医生与病人家属和非本专业人员的交流。目前这一命名已广泛应用于临床,“persistent vegetative state”一词已被正式收录入 Index Medicus 的主题词目录。1993 年美国神经病学会伦理问题委员会建议取消“失皮质状态或综合征”、“无动性缄默”、“ α 昏迷”、“新皮质死亡”(neocortical death)和“永久性意识丧失”(permanent unconsciousness)等术语,只保留 3 个命名:昏迷、闭锁综合征和植物状态。但是,1996 年在英国召开的“国际植物状态专题研讨会”上不少专家对“植物”一词提出异议,认为此词容易使家属和经验不足的医务人员产生无能为力的悲观情绪。Robert 建议用“去大脑痴呆”(decerebrate dementia),认为这一命名可能比植物状态更为恰当。Sazbon 和 Groswasser 则建议用“昏迷后无认知”(post-comatose unawareness, PCU)。也有人主张用“无认知状态”(noncognitive state)或“认知死亡”(cognitive death)来代替植物状态。由于目前“植物状态”一词在医学上已广为人们所使用,暂时还不宜用其他术语来代替。

二、定义

美国神经病学会(AAN)于 1989 年对植物状态下定义为:“植物状态是一种睁眼意识障碍,患者有睡眠-醒觉周期,但对自身及周围完全缺乏认知。”1994 年美国多学科 PVS 专题研究组提出的植物状态定义是:“患者完全失去对自身及周围环境的认知,有睡眠-醒觉周期,丘脑下部及脑干的自主功能完全或部分保存。”此种状态可以是短暂的,是急性或慢性严重脑损伤恢复过程中的一个阶段;也可以是永久性的,患者永远不能恢复。植物状态也可能是神经系统某些变性或代谢性疾病或先天性畸形,病情不断进展的结果。我国中华医学会急诊医学学会意识障碍专业组根据多年工作的体会提出,植物状态的定义应是:“植物状态是一种临床特殊的意识障碍,主要表现为对自身和外界的认知功能完全丧失,能睁眼,有睡眠-醒觉周期,丘脑下部及脑干功能基本保存。”

三、关于“持续性植物状态”和“永久性植物状态”(permanent

vegetative state)

Jennett 和 Plum 在 1972 年提出持续性植物状态时,并没有明确持续多长时间才能称为“持续性”。因此,在相当长一段时间内“持续性”的概念使用比较混乱。关于持续的时间,有的认为短则 2 周,长则 6 个月。多数认为,植物状态持续 1 个月以上即可称为持续性植物状态。美国神经病学会于 1993 年规定为 1 个月以上。但日本大多主张以 3 个月为界限。为了统一标准,美国多学科研究组提出,急性外伤性或非外伤性脑损伤后 1 个月的植物状态即可诊断为持续性植物状态,而变性或代谢性疾病或发育畸形所致的植物状态必须持续 1 个月以上才能诊断为持续性植物状态。我国的意识障碍专业组于 1996 年 4 月提出,凡植物状态持续 1 个月以上者即可诊断为持续性植物状态。

至于永久性植物状态,美国多学科研究组根据大量 PVS 病人的统计概率得出:外伤性 PVS 凡病程超过 1 年者,恢复的可能性极小,可以基本肯定为不可逆性,即永久性植物状态;而非外伤性 PVS 病程超过 3 个月者即为永久性植物状态。研究组认为“持续性”一词没有预示未来后果的含意,而“永久性”则表明其后果为不可逆性。因此,持续性植物状态是一个诊断概念,而永久性植物状态则是预后概念。

目前文献中有一些命名,如“迁延性植物状态”(prolonged vegetative state)、“慢性植物状态”(chronic vegetative state, CVS)和“迁延性无认知”(prolonged unawareness)实际上都是持续性植物状态的同义词,为了统一起见,建议不要再使用。

英国研究组的一些专家认为,在植物状态前冠以“持续性”或“永久性”并无实际意义,建议取消之,笼统地称为“植物状态”即可。

参 考 文 献

- [1] Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name. *Lancet*, 1972; 1:734~737.

- [2] The Multi-Society Task Force on PVS. Medical Aspects of the persistent vegetative state (First of two parts). *N Engl J Med*, 1994;330:1499~1508
- [3] International Working Party Report on the Vegetative State. London, 1996
- [4] Proceedings of the 1st Annual Meeting of the Society for Treatment of Coma. Kyoto, 1992
- [5] 持续性植物状态诊断标准专家讨论会纪要. *急诊医学*, 1996;5:95
- [6] Celesia GG. Persistent vegetative state. *Neurology*, 1993;43:1457
- [7] American Academy of Neurology. Position of the American Academy of Neurology on certain aspects of the care and management of the persistent vegetative state patient. *Neurology*, 1989;39:125
- [8] Sazbon L, Groswasser Z. Outcome in 134 patients with prolonged posttraumatic unawareness: part I, parameters determining late recovery of consciousness. *J Neurosurg*, 1990;72:75~80
- [9] Beresford HR. Cognitive death: Differential problems and legal overtones. *Ann NY Acad Sci*, 1978;339~348

第二章 持续性植物状态的 发病机制及病理

一、意识的解剖基础

早在 1890 年 William James 就将“意识”定义为对自身及周围环境的认知。后来 Hinterbuchner 于 1973 年将意识分为两个组成部分,即意识的内容和意识的“开关”系统。意识的内容是指高级的皮质活动而言,包括记忆、思维、定向及情感,以及通过语言、视、听及复杂反应与外界环境保持联系的能力。简单地说,意识的内容主要是指认知活动而言,而意识的“开关”系统则可以激活广泛的大脑皮质,使之维持一定水平的兴奋性,使机体处于醒觉状态,并在此基础上产生意识的内容。因此,认知离不开醒觉,但醒觉可以不需要认知,醒觉是指从睡眠中醒来或过渡到清醒的准备状态。醒觉时可出现一系列变化,最明显的特征是睁眼。虽然个别人可以睁着眼睛入睡或者闭着眼睛保持清醒,但一般说来,睁眼都表示清醒或至少是部分清醒。认知是思维和感觉的统一,反映对自身的存在和对内外世界的认识。

(一)认知 外界传入大脑皮质的各种信息都要通过丘脑投射到大脑皮质的相应区(图 1),对同类刺激起反应的皮质神经元在皮质的整个厚度(I~VI层)内呈垂直方向排列成柱状——模(module)。相邻的柱通过局部环形神经元相互联络,并与其他皮质与皮质下结构发生特殊的传入和传出联系。最新研究表明,皮质的柱状结构相互连接成广泛的神经网络,几个皮质区相互连接成平行的环路,并与皮质下区连接,认知功能的不同成分分布在相互连接的不同区内。因此,神经网络的某一解剖区的病变只会影响认知功能的某一方面,只有全部网络受累时,认知功能方全部丧失。

传统认为,前额叶及颞顶叶联络皮质是认知的解剖位置。从种系发生来看,人类的这些区域在整个大脑中所占的比重最大。

前额叶有病变时,患者往往失去判断力和计划能力,而颞顶联络皮质则综合视、听、体感等信息形成知觉和言语。过去认为,前额皮质是各种内外感受器的共同终点,也是对内外信息进行分析的最初结构。初级皮质只对输入信息进行初步加工,然后通过二级感觉皮质最后进入额叶联络区,在此将各种信息与边缘叶的信息综合后作出适当的运动反应。但是,近年来这种“前额叶中心”的观点受到了挑战,越来越多的解剖和生理研究证明,前额叶在认知功能中并非起主导作用,而仅起一定的协调作用。现在认为,丘脑在大脑皮质的信息加工过程中起着关键的作用。丘脑的某些核团将外界的感觉信息传入大脑,有些核则与特定的联络皮质相互联系,如背内侧核与前额叶及边缘或旁边缘区相联系;外侧后核及枕核与颞顶联络区及旁边缘区联系。因此,丘脑的某些核团的病变可导致与皮质本身病变相同的结果。

认知与记忆和注意密切相关,记忆能将过去各种内在信息与当前的外界信息联系起来。从解剖上看,记忆与边缘系统及旁边缘区相关,这些区域包括隔核、杏仁核、海马、眶额皮质、岛叶、颞极、内嗅皮质、中颞皮质及 Meynert 基底核,边缘系统和新皮质之间的联系必须通过丘脑核。注意是通过选择外界或内部各种刺激中的某一部分作为认知的中心,排除可能分散注意的其他刺激,对外界或内在特定目标的注意与大脑皮质密切相关。业已证明,控制注意有三个皮质区:(1)顶后皮质与注意的感觉成分相关;(2)额叶皮质(额叶眼区及附近的联络皮质)与注意的运动部分,即对目标的扫视、固定与探究动作有关;(3)扣带回(傍边缘)皮质与注意的动机有关。这些区域还相互发生联系。三者中的任何一个遭到损害,都可以导致对外界的单侧忽视,三者都与丘脑核相联系,顶后皮质与丘脑外侧后核及内侧枕核相连;额叶眼区及附近联络皮质与丘脑背内侧核相连;扣带回与背内侧核及前核相连。此外,动机和情绪也可通过边缘系统影响认知功能。

(二)醒觉 醒觉的特征是睁眼和行为的激活,脑电图(EEG)出现去同步化,通常在非快速眼动相(NREM)睡眠后周期性出现。

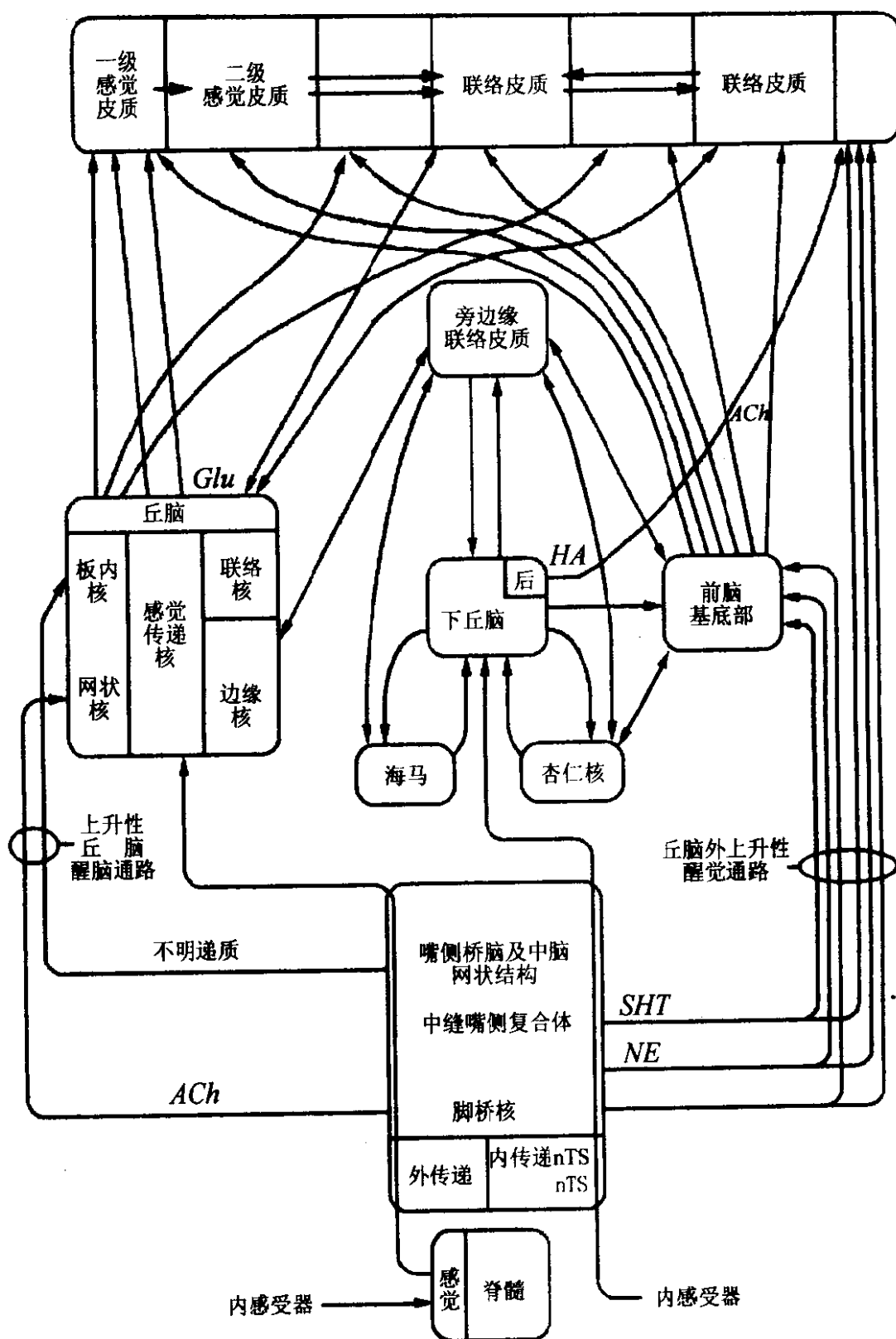


图1 人类认知与醒觉机制假设示意图

Ach 乙酰胆碱 NE 去甲肾上腺素 5HT 血清素
HA 组织胺 Glu 谷氨酸 nTS 孤束核 nPB 傍臂核

NREM 睡眠时 EEG 有睡眠纺锤及慢波。从 NREM 睡眠转变到醒觉时大脑皮质的激活系统被 NREM 睡眠的抑制系统抑制,醒觉时 EEG 的去同步化和皮质兴奋性增高与出现认知活动和注意是一致的。传统认为,醒觉是脑干网状结构中上升性网状激活系统的兴奋通过丘脑板内核和中线核向大脑皮质的弥漫性投射,使大脑皮质广泛激活的结果。丘脑网状核曾被认为是脑干不同水平传入的醒觉刺激时进行全面调整丘脑活动的“起搏器”。中脑-桥脑网状结构(特别是大脑脚桥核)中的胆碱能(ACh)神经元是传入到非特异性丘脑皮质系统兴奋性网状通路的重要组成部分,它们通过直接兴奋丘脑皮质神经元和丘脑网状核的脱抑制而影响该系统,网状核也接受前脑基底部来的 ACh 投射,桥脑和中脑上端的 ACh 神经元是控制快速眼动(REM)睡眠区域的主要成分。

最近,有关丘脑在醒觉中起重要作用的观点受到挑战。现已发现,起源于脑干、前脑基底部及丘脑下部的多种神经递质系统单突触地投射到大脑皮质并激活之,而可以不通过丘脑。这些上升系统包括从前脑基底部和中脑-桥脑网状结构的 ACh 投射,脑干中缝核的 5-HT 投射,脑干蓝斑的去甲肾上腺素投射和丘脑下部的组织胺投射。动物实验也证实,次全破坏动物的丘脑并不影响大脑皮质的激活;相反,给予大脑 5-HT 能和 ACh 能传递阻滞剂后,即使丘脑皮质传递仍然保存,但醒觉时的 EEG 去同步化消失。因此,可以认为,行为的醒觉可能存在两个并行的上升性醒觉系统,即丘脑的上升性醒觉系统和丘脑外上升性醒觉系统。NREM 睡眠时 EEG 慢波的抑制可能是 ACh 能、5-HT 能、去甲肾上腺素能和组织胺能神经元协同作用的结果。单独丘脑皮质通路不足以激活大脑皮质。

边缘系统对醒觉也有一定影响。有人认为,Meynert 基底核是维持皮质张力的重要部位,因此是醒觉的重要结构。它接受来自桥脑-中脑网状结构神经元的传入冲动,也接受 5-HT 能、去甲肾上腺素能和 ACh 能神经元的输入信号,并将冲动广泛地投射到大脑皮质和杏仁核。基底核的全部传入信息都起源于边缘或旁

(和)边缘系统,基底核是这些信息传入大脑皮质的主要 ACh 能通道,它负责把复杂的内外信息传递到大脑皮质的不同功能区。

二、PVS 的病理及发病机制

PVS 的特征是病人虽然清醒并睁眼,但无认知活动,意识的两个成分,即认知和醒觉发生分离。习惯上,人们把睁眼昏迷的病人归之于去皮质状态,认为是大脑皮质广泛受损的结果。但是,临床上也有人认为;有的睁眼昏迷不是大脑皮质病变,而是中脑与间脑之间的网状结构中上升性激活系统部分破坏所致的无动性缄默。然而这两种状态临床上难以区分。Jennett 主张用“持续性植物状态”一词来概括两者。1993 年美国神经病学会建议:临床上意识障碍的命名应只保留 3 个名称,即昏迷、闭锁状态和植物状态。其他命名,如去皮质状态、无动性缄默、醒状昏迷、新皮质死亡及持续性意识丧失等命名均应废除。

1995 年 Kinney 报告 1 例名为 Karen Ann Quinlan 的 PVS 病人,患者于 1975 年心肺骤停而长期处于植物状态。当时在美国曾掀起一场关于是否要对 Quinlan 继续采取维持生命措施的全国性争论。1976 年根据法院的判决关闭了呼吸机,但是患者奇迹般地活了下来,而且一直活了 10 年。尸检发现病损最严重的部位不是大脑皮质,而是丘脑,脑干相对正常。神经病理学检查见双侧丘脑有广泛而明显的疤痕,双侧大脑皮质的疤痕主要在枕叶、矢状窦旁、顶枕区、双侧小脑及双侧基底节区,而脑干、前脑及丘脑下部的上升性醒觉系统和脑干的心肺控制区均未受损。上述病理检查结果证明,丘脑对认知是非常重要的,而对醒觉则相对不重要。为了证实这一观点,Kinney 于 1994 年查阅了 178 例 PVS 病理检查的文献,其中缺氧-缺血性 PVS 28 例,外伤性 PVS 150 例,发现 PVS 的病理改变主要有四种类型(图 2)。

(一)大脑皮质弥漫性病变 通常是由急性全脑缺氧,如心肺骤停、溺水、窒息等导致大脑皮质弥漫性或多灶性广泛层样坏死。典型的大脑皮质坏死常伴有神经元丧失和(或)基底节、丘脑和小脑的小梗死灶,海马常同时受累。丘脑下部、脑干、前脑基底部及

杏仁核均相对正常。这一损害类型表明,脑的不同区域对缺氧-缺血有选择的易损性。大脑皮质对缺氧敏感的原因可能与皮质神经元的需氧量高和谷氨酸受体密度高有关。儿童对缺氧-缺血的损害类型随年龄而不同,婴儿对缺氧-缺血最敏感的不是大脑皮质,而是丘脑和脑干的灰质区。

(二)选择性丘脑坏死 最常见的原因是脑的缺氧-缺血性损害。此类型中大脑皮质相对正常,且较局限,脑干、丘脑下部及前脑基底部不受累。选择性丘脑损害的机制,除了内源性代谢易损性外,可能与脑水肿和脑疝有关,脑疝时大脑后动脉及其分支(包括供应丘脑的丘脑膝状体动脉)受压。有些丘脑受损病例常有距状皮质及大脑后动脉区梗死和颞叶受压造成的旁海马疤痕,表明曾发生过小脑幕疝。压迫穿支动脉所致的丘脑坏死亦可见于严重的头部外伤。

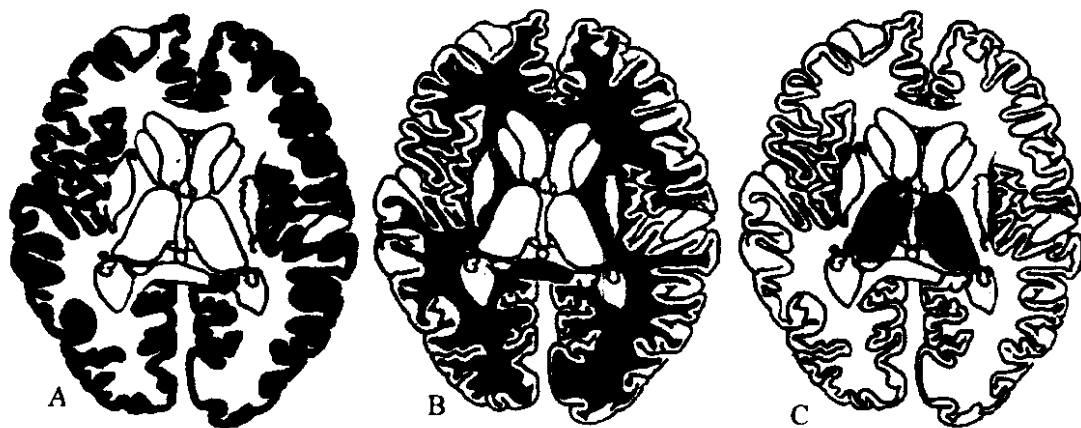


图2 PVS的病理改变(黑色)

A: 大脑皮质; B: 皮质下白质; C: 丘脑

(三)皮质下白质病变 白质病变最常见于外伤性 PVS, 大脑半球中央白质出现广泛对称性坏死性病变, 而灰质结构则极少或完全不受累, 此种病变常继发于弥漫性轴索损伤(DAI)。DAI 是头部在加速度运动中发生的脑深部弥漫性损伤, 特别是不同组织结构连接处, 如白质与灰质交界处、两半球间的胼胝体、大脑与小脑之间的脑干上端最易受损。伤后数小时出现轴索肿胀, 轴浆返流形成回缩球, 数日后出现神经胶质疤痕, 长时间后则有 Wallerian 变

表 1 PVS 的病理改变

作者	例数	大脑皮质	大脑白质	损 伤 改 变			
				海马	基底节	丘脑	小脑
缺氧-缺血性损伤:以大脑皮质损害为主							
Brierley 等 1971	2	++ 广泛严重坏死	+	+	+	前核、背外侧核、 腹前核严重 NLG	广泛硬化 个别核 NLG
Dougherty 等 1981	10	++ 大脑半球广泛 受损;层样坏 死,多灶梗死	-	+	+	NLG	NLG
Ingvar 等 1978	8	++ 终脑神经元几乎 全部破坏消失, 严重胶质增生	+	或 -	+	或 -	+
缺氧-缺血性损伤:以丘脑损害为主							
French 1952	1	几乎无改变	-	-	+	除前核、腹外侧 核及腹前核外整 个丘脑均受累	+
Relkin 等 1990	3	++ 轻度弥漫性损害 与丘脑疤痕轻度 相关	-	+	-	尾状核 两核广泛受损,全 部核受累 1 例,背 内侧核及前核 1 例	+