

神经重症目标温度管理

曲鑫 赵浩 尚峰 王宁

【摘要】 急性重症脑损伤临床预后差,目标温度管理中的治疗性低温是众多神经保护方法中为数不多的有效方法之一,可有效改善患者预后。目标温度管理包括治疗性低温、正常体温控制和发热治疗。近年来,治疗性低温有效性及提高有效性措施的研究越来越多。本文综述目标温度管理在神经重症方面的研究进展,为临床提供更优的神经保护策略。

【关键词】 神经系统疾病; 危重病人医疗; 低温,人工; 综述

Targeted temperature management in neurointensive care

QU Xin, ZHAO Hao, SHANG Feng, WANG Ning

Department of Neurosurgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: WANG Ning (Email: ningjing_wd@163.com)

【Abstract】 The clinical prognosis of acute severe brain injury is poor, and therapeutic hypothermia in targeted temperature management (TTM) is considered to be one of the most effective neuroprotective methods, which might effectively improve the prognosis of patients. Target temperature management includes therapeutic hypothermia, normal body temperature control and fever therapy. In recent years, there have been more and more studies about the effectiveness of therapeutic hypothermia and the measures to improve its effectiveness. This article reviews the research progress of targeted temperature management in the treatment of severe neurological diseases, so as to provide a better neuroprotective strategy for the clinic.

【Key words】 Nervous system diseases; Critical care; Hypothermia, induced; Review

This study was supported by Capital Health Development Research Project (No. 2020-2Z-2019).

Conflicts of interest: none declared

急性重症脑损伤具有发病率高、病残率高、病死率高的特点,主要包括重型颅脑创伤(sTBI)、大容积脑出血、大面积脑梗死、高分级蛛网膜下腔出血、心肺复苏后等,临床预后不良,给家庭和社会带来沉重负担。由于大多数神经保护药物及其他脑保护治疗抑制脑损伤的作用局限,临床应用并未显示出显著的阳性结果;而低温治疗可抑制多种神经损伤机制,是目前最有效的神经保护方法之一。急性脑损伤患者因感染性或非感染性因素极易出现发热,导致脑组织耗氧量及代谢增加、脑水肿加重、颅内压升高、脑损伤恶化等^[1]。2011年,美国胸科学会(ATS)、欧洲呼吸学会(ERS)、欧洲重症医学会(ESICM)、美国重症医学会(SCCM)和法国重症医学

会共同建议“目标温度管理(TTM)”取代“治疗性低温(TH)”和“轻度低温(mild hypothermia)”,用以强调体温管理范围及其重要性^[2]。目标温度管理是采用物理和药物方法将核心体温快速降至目标温度(32~36℃),维持一段时间后再缓慢恢复至正常体温,且避免体温反跳的过程^[3]。目标温度管理包括治疗性低温、正常体温控制和发热治疗三方面^[4],应用于神经重症主要是减轻继发性脑损伤及改善预后^[5],其中治疗性低温根据低温范围分为全身性和选择性治疗性低温,有助于改善部分患者的神经功能预后^[6]。本文综述目标温度管理在神经重症方面的研究进展,以为神经重症患者提供更优的神经保护策略。

一、目标温度管理的神经保护机制

目标温度管理的神经保护作用涉及疾病后大脑恢复的病理生理学过程,受温度影响的病理生理学过程包括癫痫发作、脑水肿、脑氧代谢率及一系列生化反应等^[7]。肺动脉栓塞、脑干出血、高分级蛛

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.06.003

基金项目:首都卫生发展科研专项(项目编号:首发2020-2Z-2019)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科

通讯作者:王宁,Email:ningjing_wd@163.com

网膜下腔出血等患者通常可出现心跳骤停,复苏后可出现癫痫发作和非惊厥性癫痫持续状态(NCSE),与预后不良密切相关^[8-9]。动物和临床研究显示,癫痫模型大鼠体温与癫痫发作频率呈显著正相关,且发热或体温升高是人类癫痫发作的诱发因素^[7],目前低温治疗已用于难治性癫痫持续状态(RSE)^[10]。低温治疗的神经保护作用机制包括:(1)降低脑组织代谢率、提高脑组织对缺氧缺血耐受性。脑组织温度每降低 1℃、耗氧量和葡萄糖消耗量降低 5%~7%;核心温度降至 32℃时,机体代谢率降至 50%~60%,可提高脑组织对缺氧缺血的耐受性。(2)维持血脑屏障完整性。血脑屏障由脑血管内皮细胞组成,可防止血液成分进入大脑,保护脑组织并维持其动态平衡环境^[11];缺氧、炎症等原因可破坏血脑屏障通透性,血液成分渗出,导致血管源性脑水肿、神经元功能障碍及神经细胞死亡等^[12]。目标温度管理可通过降低基质金属蛋白酶(MMPs)活性,增加组织金属蛋白酶抑制物 1(TIMP-1)表达,维持血脑屏障完整性。(3)减轻神经细胞水肿和氧化应激、抑制免疫反应、抗细胞凋亡及抑制炎症等^[13-14]。

二、目标温度管理的最佳温度范围

关于最佳温度范围目前尚无明确定论,其研究主要集中于院内及院外心跳骤停复苏后昏迷患者的治疗性低温。2002年,Bernard等^[15]将 77 例院外心跳骤停复苏后昏迷的患者随机分为低温治疗组(43 例)和常温治疗组(34 例),其中低温治疗组核心体温在自主循环恢复后 2 小时内降至 33℃并维持 12 小时,发现低温治疗组生存率显著高于常温治疗组[48.84%(21/43)对 26.47%(9/34), $P = 0.046$],并且神经功能明显改善;同年,另一项对室颤引起心跳骤停复苏后昏迷患者进行的轻度低温治疗研究将低温治疗核心温度控制在 32~34℃,结果发现,神经功能改善良好且病死率较低^[16]。基于上述两项研究,2005 年《心肺复苏和心血管急救科学与治疗建议国际共识》提出,低温治疗对心肺复苏后昏迷患者具有神经保护作用,并将 32~34℃作为最佳温度范围^[17]。2013 年,一项对院外心跳骤停复苏后昏迷患者进行目标温度管理的随机对照试验——TTM 研究随机分为目标温度 33℃与 36℃两组,维持 28 小时后发现,维持目标体温为 33℃并未见更多临床获益^[18],因此 2015 年修订的《心肺复苏和心血管急救科学与治疗建议国际共识》推荐将最佳温度范围控制在 32~36℃,而不强调过度降温^[19]。

2021 年,一项对比分析院外心跳骤停复苏后低温治疗与常温治疗的随机对照试验——TTM2 研究随机分为低温治疗组(33℃)与常温治疗组(避免发热),其结果显示,两组随访 6 个月时病死率和功能结局不良[改良 Rankin 量表(mRS)评分]发生率均无显著差异^[20]。据此,2022 年欧洲复苏委员会(ERC)和欧洲重症医学会将《成人心跳骤停后体温控制指南》中的最佳温度范围原则从“主动低温”变为“避免发热”,即避免体温 > 37.7℃至少 72 小时^[21]。2023 年,Matsumoto 等^[22]对心跳骤停后目标温度管理的 15 项随机对照试验进行 Meta 分析,发现低温治疗(31~36℃)和积极体温控制均有助于改善神经功能结局。然而,因心肺复苏(CPR)后患者脑损伤程度存在差异,一个目标温度无法适用于所有心跳骤停患者^[23]。目前关于颅脑创伤最佳目标温度的研究亦无确切结论。1991 年,Clifton 等^[24]对急性颅脑创伤模型大鼠进行低温治疗研究发现,目标体温为 30℃可明显降低病死率,改善预后。2015 年,一项多中心随机对照试验——Eurotherm3235 试验显示,颅内压 ≥ 25 mm Hg 的重型颅脑创伤患者低温治疗(32~35℃)后神经功能无明显改善^[25]。2018 年,Cooper 等^[26]的研究共纳入 511 例颅脑创伤患者,随机分为预防性低温治疗组(266 例)和常温治疗组(245 例),低温治疗目标温度为 33~35℃,治疗时间为 72 小时至 7 天,随访 6 个月时两组神经功能预后[Glasgow 预后分级(GOS)]无明显差异。2021 年,Hui 等^[27]对 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分 4~8 分、颅内压 ≥ 25 mm Hg 的重型颅脑创伤患者进行连续 5 天的低温治疗(34~35℃)或常温治疗,发现低温治疗可显著改善初始颅内压 ≥ 30 mm Hg 患者的临床预后。《重症监护病房内目标温度管理:来自法国专家委员会指南》推荐,颅脑创伤内科治疗后颅内压仍顽固性升高的患者目标温度管理建议维持在 34~35℃以降低颅内压^[28]。综合上述研究,关于目标温度管理的最佳温度目标仍不确定,需视疾病、个体情况而定。未来研究应根据病情严重程度进行分层分析,以明确低温治疗的潜在获益目标人群及最佳目标温度。

三、降温方式

目标温度管理的常用降温方法包括体表降温(SC)、药物降温和血管内降温(IVC),其中体表降温分为传统型体表降温和新型体表降温^[13]。4℃生理盐水大量静脉滴注降温可导致急性肺水肿和心力

衰竭等并发症,目前已不推荐应用;冰袋、酒精擦浴、普通冰毯等传统降温技术较易实施,但不易达到目标温度或出现过度降温,无法有效维持目标温度且难以控制复温速度。温度自动反馈调控系统是一种新型体表降温技术,临床较易实施,可快速启动治疗性低温,但易造成皮肤冻伤。血管内降温是一种有创性操作,通过冷热液体交换的封闭循环的血管内低温冷却系统进行降温,该系统由一个可冷却液体的体外机、向导管中注入液体的泵、热交换导管组成,其中热交换导管又由体部的五腔导管和头部的 3 或 4 个球囊组成,通过股静脉将热交换导管置入下腔静脉内,冷却的生理盐水泵入下腔静脉内球囊,经球囊壁与下腔静脉内血液进行热量交换,随后生理盐水或林格液再通过流出导管进入体外冷却系统,从而快速达到目标温度。最新研究显示,与体表降温相比,血管内降温可显著改善患者神经功能预后、提高生存率^[22],考虑可能与以下原因有关:(1)血管内降温可更快地达到目标温度,尤其是目标温度为 31~33℃时,尽快达到目标温度是加强神经保护以及将缺血缺氧性脑损伤、再灌注损伤的影响降至最低的关键因素。(2)血管内降温还可更精确控制温度,维持在目标温度而无过度降温或波动;同时在复温阶段精准控制缓慢复温(0.10~0.50℃/h),有助于更好地发挥神经保护作用。(3)血管内低温引起的寒战现象较少,减少镇静药以及神经肌肉阻滞药的应用。血管内降温治疗一般不超过 5 天,撤除后通常需体表降温设备控制温度,二者联合应用可增加患者临床获益。理想的降温方法易于实施,可迅速达到目标温度,并严格控制温度,且不会出现严重并发症^[21]。

四、目标温度管理的流程

1. 启动时间及诱导时间 目标温度管理启动时间系指从急性脑损伤发生至开始进行温度管理的时间。尽早启动目标温度管理有利于保护心跳骤停患者的神经功能^[29]。研究显示,从自主循环恢复(ROSC)到温度管理启动时间越短、心跳骤停患者神经功能预后越好^[30]。然而,一项关于心跳骤停患者院前低温治疗的 Meta 分析发现,院前低温治疗虽可有效降低入院时患者体温,但无法改善总体生存率及神经功能预后,且可增加心跳骤停复发可能^[31]。Nordberg 等^[32]的鼻内降温干预试验显示,院前鼻内降温治疗(自主循环恢复后 25~182 分钟启动低温)及入院后全身低温治疗患者较仅入院后全身低温

治疗患者 90 天生存率(17.8%对 15.6%, $P=0.440$)及神经功能改善率(16.6%对 13.5%, $P=0.250$)无显著差异。目前尚无研究明确自主循环恢复至目标温度管理启动的理想时间^[29]。诱导时间系指从启动体温管理至达到目标温度的时间^[30],诱导时间越短、再灌注损伤风险越低。目前,《亚低温脑保护中国专家共识》推荐目标温度管理启动时间越早、降温速度越快、诱导时间越短,患者可能获益越多^[33]。

2. 维持时间 治疗性低温时间长短主要是指维持阶段时间长短。2015 年,《美国心脏协会心肺复苏和心血管急救指南更新》心跳骤停后目标温度管理推荐的温度管理持续时间为不低于 24 小时^[34]。2017 年,一项院外心跳骤停后目标温度管理的前瞻性研究显示,与 24 小时温度管理相比,48 小时温度管理并未显著改善患者 6 个月时神经功能预后($P=0.330$)^[35]。2022 年,《欧洲复苏委员会及欧洲重症医学会心跳骤停后昏迷患者目标温度管理指南》推荐应至少 72 小时内积极预防发热($>37.7℃$)^[21]。颅脑创伤目标温度管理维持时间尚无指南推荐,研究显示,与常温治疗组(37℃)相比,对初始颅内压 ≥ 30 mm Hg 的颅脑创伤患者进行长时程(5 天)低温治疗(34~35℃)可显著增加预后良好率(60.82%对 42.71%, $P=0.039$)^[27],提示长时程低温治疗可能对初始颅内压 ≥ 30 mm Hg 的颅脑创伤患者具有一定疗效。既往 5 项颅脑创伤后治疗性低温的大型临床研究均未得出治疗性低温有效性的主要原因推测可能与低温治疗时间过短有关,未覆盖脑水肿高峰期^[36]。

3. 复温速度及时间 2019 年,《成人急危重症脑损伤患者目标温度管理临床实践专家共识》^[3]推荐目标温度管理复温阶段应尽可能缓慢,并且需要精确控制,根据疾病种类在 6~72 小时内缓慢达到生理体温,该共识建议心脏骤停患者复温速度为 0.25~0.50℃/h,颅脑创伤为 0.25℃/h,难治性癫痫持续状态 $<0.50℃/4$ h。2021 年,对院外心跳骤停后目标温度管理的 TTM2 研究将其复温速度设定为 0.33℃/h^[20],对不可电击复律的心跳骤停患者进行目标温度管理复温速度为 0.25~0.50℃/h^[37];而 2022 年,欧洲复苏委员会和欧洲重症医学会对心跳骤停后目标温度管理复温速度并未做特殊说明^[21]。

4. 并发症 目标温度管理常见并发症主要包括寒战、循环系统障碍、胃肠功能障碍、凝血功能障碍、电解质紊乱、感染、深静脉血栓形成等^[13]。不同

管理阶段可出现不同并发症,诱导期及维持期易出现寒战、低钾血症、心律失常、心率变化等;长时程维持期易出现褥疮、肺部感染及深静脉血栓形成等;复温期易出现高钾血症及颅内压升高反跳等。有研究发现,与常温治疗相比,长时程治疗性低温并未显著增加严重并发症发生率,如肺炎、低钾血症、血小板减少症和心律失常等^[27],提示长时程低温治疗具有安全性。

综上所述,关于目标温度管理对重型急性脑损伤患者的治疗效果及预后影响仍存在较大学术争议,有学者认为其神经保护作用肯定的;也有部分学者指出尚无充分高等级证据证实治疗性低温有利于改善预后,且目标温度管理系列研究存在许多偏倚与不足。虽尚存争议,但目标温度管理仍有广泛临床应用。在医疗方案逐渐个体化的时代,希望未来优化目标温度管理各项措施,开展更多前瞻性及对照性研究,进一步验证其临床可靠性。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bogossian EG, Taccone FS. Fever management in acute brain injury[J]. *Curr Opin in Crit Care*, 2022, 28:130-137.
- [2] Nunnally ME, Jaeschke R, Bellingan GJ, Lacroix J, Mourvillier B, Rodriguez - Vega GM, Rubertsson S, Vassilakopoulos T, Weinert C, Zanotti - Cavazzoni S, Buchman TG. Targeted temperature management in critical care: a report and recommendations from five professional societies[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39:1113-1125.
- [3] Emergency Physicians Branch, Chinese Medical Doctor Association; Professional Committee of Emergency Medicine of Chinese Medical Education Association; Expert Consensus Group on Clinical Practice of Targeted Temperature Management in Adult Patients with Acute and Critical Brain Injury. Expert consensus on clinical practice of targeted temperature management in adult patients with acute and severe brain injury[J]. *Zhonghua Ji Zhen Yi Xue Za Zhi*, 2019, 28:282-291.[中国医师协会急诊医师分会, 中国医药教育协会急诊医学专业委员会, 成人急危重症脑损伤患者目标温度管理临床实践专家共识组. 成人急危重症脑损伤患者目标温度管理临床实践专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28:282-291.]
- [4] Madden LK, Hill M, May TL, Human T, Guanci MM, Jacobi J, Moreda MV, Badjatia N. The implementation of targeted temperature management: an evidence-based guideline from the Neurocritical Care Society[J]. *Neurocrit Care*, 2017, 27:468-487.
- [5] Rincon F. Targeted temperature management in brain injured patients[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2018, 29:231-253.
- [6] You JS, Kim JY, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for stroke: unique challenges at the bedside [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:951586.
- [7] Callaway CW. Targeted temperature management with hypothermia for comatose patients after cardiac arrest[J]. *Clin Exp Emerg Med*, 2023, 10:5-17.
- [8] Rittenberger JC, Popescu A, Brenner RP, Guyette FX, Callaway CW. Frequency and timing of nonconvulsive status epilepticus in comatose post - cardiac arrest subjects treated with hypothermia[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16:114-122.
- [9] Nutma S, Tjepkema - Cloostermans MC, Ruijter BJ, Tromp SC, van den Bergh WM, Foudraïne NA, Kornips FHM, Drost G, Scholten E, Strang A, Beishuizen A, van Putten MJAM, Hofmeijer J. Effects of targeted temperature management at 33 °C vs. 36 °C on comatose patients after cardiac arrest stratified by the severity of encephalopathy [J]. *Resuscitation*, 2022, 173:147-153.
- [10] Zeiler FA, Zeiler KJ, Teitelbaum J, Gillman LM, West M. Therapeutic hypothermia for refractory status epilepticus [J]. *Can J Neurol Sci*, 2015, 42:221-229.
- [11] Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17:69.
- [12] Cai S, Li Q, Fan J, Zhong H, Cao L, Duan M. Therapeutic hypothermia combined with hydrogen sulfide treatment attenuated early blood-brain barrier disruption and brain edema induced by cardiac arrest and resuscitation in rat model [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48:967-979.
- [13] Neurocritical Care Expert Committee, Neurosurgery Branch, Chinese Medical Doctor Association; Neurosurgery Critical Care Group, Neurosurgery Branch, Beijing Medical Association; Chinese Neurosurgery Critical Care Management Collaborative Group. Chinese expert consensus on targeted temperature management for severe neurological diseases (2022 edition)[J]. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2022, 21:649-656.[中国医师协会神经外科分会神经重症专家委员会, 北京医学会神经外科分会神经外科危重症学组, 中国神经外科重症管理协作组. 神经重症目标温度管理中国专家共识(2022版)[J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21:649-656.]
- [14] Tveita T, Sieck GC. Physiological impact of hypothermia: the good, the bad, and the ugly[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2022, 37:69-87.
- [15] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:557-563.
- [16] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346:549-556.
- [17] International Liaison Committee on Resuscitation. 2005 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations, part 4: advanced life support [J]. *Resuscitation*, 2005, 67:213-247.
- [18] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, Pellis T, Stannett P, Wanscher M, Wise MP, Åneman A, Al-Subaie N, Boesgaard S, Bro - Jeppesen J, Brunetti I, Bugge JF, Hingston CD, Juffermans NP, Koopmans M, Køber L, Langørgen J, Lilja G, Møller JE, Rundgren M, Rylander C, Smid O, Werer C, Winkel P, Friberg H; TTM Trial Investigators. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:2197-2206.
- [19] Callaway CW, Soar J, Aibiki M, Böttiger BW, Brooks SC, Deakin CD, Donnino MW, Drajer S, Kloeck W, Morley PT, Morrison LJ, Neumar RW, Nicholson TC, Nolan JP, Okada K, O'Neil BJ, Paiva EF, Parr MJ, Wang TL, Witt J; Advanced Life Support Chapter Collaborators. Part 4: advanced life support. 2015 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment

- recommendations [J]. *Circulation*, 2015, 132(16 Suppl 1):S84-S145.
- [20] Dankiewicz J, Cronberg T, Lilja G, Jakobsen JC, Levin H, Ullén S, Rylander C, Wise MP, Oddo M, Cariou A, Bělohávek J, Hovdenes J, Saxena M, Kirkegaard H, Young PJ, Pelosi P, Storm C, Taccone FS, Joannidis M, Callaway C, Eastwood GM, Morgan MPG, Nordberg P, Erlinge D, Nichol AD, Chew MS, Hollenberg J, Thomas M, Bewley J, Sweet K, Grejs AM, Christensen S, Haenggü M, Lewis A, Lundin A, Düring J, Schmidbauer S, Keeble TR, Karamasis GV, Schrag C, Faessler E, Smid O, Otáhal M, Maggiorini M, Wendel Garcia PD, Jaubert P, Cole JM, Solar M, Borgquist O, Leithner C, Abed-Maillard S, Navarra L, Annborn M, Undén J, Brunetti I, Awad A, McGuigan P, Björkholm Olsen R, Cassina T, Vignon P, Langeland H, Lange T, Friberg H, Nielsen N; TTM2 Trial Investigators. Hypothermia versus normothermia after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384:2283-2294.
- [21] Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg T, Friberg H, Genbrugge C, Lilja G, Morley PT, Nikolaou N, Olasveengen TM, Skrifvars MB, Taccone FS, Soar J. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults[J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48:261-269.
- [22] Matsumoto S, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Ikeda T, Briasoulis A, Bortnick AE, Sims D, Katz JN, Jentzer J, Bangalore S, Alviar CL. Effect of cooling methods and target temperature on outcomes in comatose patients resuscitated from cardiac arrest: systematic review and network meta-analysis of randomized trials [J]. *Am Heart J*, 2023, 256:73-84.
- [23] Rivera - Lara L, Cho SM, Geocadin RG. Sweeping TTM conclusion may deprive many post-arrest patients of effective therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47:1509-1510.
- [24] Clifton GL, Jiang JY, Lyeth BG, Jenkins LW, Hamm RJ, Hayes RL. Marked protection by moderate hypothermia after experimental traumatic brain injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991, 11:114-121.
- [25] Andrews PJ, Sinclair HL, Rodriguez A, Harris BA, Battison CG, Rhodes JK, Murray GD; Eurotherm3235 Trial Collaborators. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373:2403-2412.
- [26] Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, Bernard S, Cameron PA, Pili-Floury S, Forbes A, Gantner D, Higgins AM, Huet O, Kasza J, Murray L, Newby L, Presneill JJ, Rashford S, Rosenfeld JV, Stephenson M, Vallance S, Varma D, Webb SAR, Trapani T, McArthur C; POLAR Trial Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Effect of early sustained prophylactic hypothermia on neurologic outcomes among patients with severe traumatic brain injury: the POLAR randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2018, 320:2211-2220.
- [27] Hui J, Feng J, Tu Y, Zhang W, Zhong C, Liu M, Wang Y, Long L, Chen L, Liu J, Mou C, Qiu B, Huang X, Huang Q, Zhang N, Yang X, Yang C, Li L, Ma R, Wu X, Lei J, Jiang Y, Liu L, Gao G, Jiang J; LTH-1 Trial Collaborators. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): a multicenter randomized controlled trial[J]. *E Clinical Medicine*, 2021, 32: 100732.
- [28] Cariou A, Payen J, Asehnoune K, Audibert G, Botte A, Brissaud O, Debaty G, Deltour S, Deye N, Engrand N, Francony G, Legriel S, Levy B, Meyer P, Orban JC, Renolleau S, Vigué B, de Saint Blanquat L, Mathien C, Velly L; Société de réanimation de langue française (SRLF), Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR), Association de neuro-anesthésie réanimation de langue française (ANARLF); Group francophone de réanimation et urgences pédiatriques (GFRUP), Société française de médecine d'urgence (SFMU), Société française neuro - vasculaire (SFNV). Targeted temperature management in the ICU: guidelines from a French expert panel [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2018, 37:481-491.
- [29] Chen S, Lachance BB, Gao L, Jia X. Targeted temperature management and early neuro-prognostication after cardiac arrest [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2021, 41:1193-1209.
- [30] Lee BK, Jeung KW, Jung YH, Lee DH, Lee SM, Cho YS, Heo T, Yun JG, Min YI. Relationship between timing of cooling and outcomes in adult comatose cardiac arrest patients treated with targeted temperature management[J]. *Resuscitation*, 2017, 113: 135-141.
- [31] Lindsay PJ, Buell D, Scales DC. The efficacy and safety of pre-hospital cooling after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2018, 22:66.
- [32] Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, Forsberg S, Hollenberg J, Jonsson M, Cuny J, Goldstein P, Vermeersch N, Higuert A, Jiménez FC, Ortiz FR, Williams J, Desruelles D, Creteur J, Dillenberg E, Busche C, Busch HJ, Ringer M, Konrad D, Peterson J, Vincent JL, Svensson L. Effect of trans - nasal evaporative intra - arrest cooling on functional neurologic outcome in out - of - hospital cardiac arrest: the PRINCESS Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 321:1677-1685.
- [33] Cardiac Critical Brain Protection Group, Neurological Regeneration and Repair Committee, Chinese Research Hospital Society; Neurological Critical Care and Rehabilitation Group, Neurological Regeneration and Repair Committee, Chinese Research Hospital Society. Consensus of Chinese experts on mild hypothermia for brain protection[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2020, 32:385-391.[中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会心脏重症脑保护学组, 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会神经重症护理与康复学组. 亚低温脑保护中国专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32:385-391.]
- [34] Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, Geocadin RG, Golan E, Kern KB, Leary M, Meurer WJ, Peberdy MA, Thompson TM, Zimmerman JL. Part 8: post-cardiac arrest care. 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2015, 132(18 Suppl 2):465-482.
- [35] Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, Pettilä V, Taccone FS, Arus U, Storm C, Hassager C, Nielsen JF, Sørensen CA, Ilkjær S, Jeppesen AN, Grejs AM, Duez CHV, Hjort J, Larsen AI, Toome V, Tiainen M, Hästbacka J, Laitio T, Skrifvars MB. Targeted temperature management for 48 vs 24 hours and neurologic outcome after out - of - hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2017, 318:341-350.
- [36] Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, Hayashi N, Ohashi Y; Brain-Hypothermia Study Group. Prolonged mild therapeutic hypothermia versus fever control with tight hemodynamic monitoring and slow rewarming in patients with severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32:422-429.
- [37] Lascarrou JB, Merdji H, Le Gouge A, Colin G, Grillet G, Girardie P, Coupez E, Dequin PF, Cariou A, Boulain T, Brule N, Frat JP, Asfar P, Pichon N, Landais M, Planteveve G, Quenot JP, Chakarian JC, Sirodot M, Legriel S, Lethuelle J, Thevenin D, Desachy A, Delahaye A, Botoc V, Vimeux S, Martino F, Giraudeau B, Reignier J; CRICS - TRIGGERSEP Group. Targeted temperature management for cardiac arrest with nonshockable rhythm[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381:2327-2337.

(收稿日期:2023-04-06)

(本文编辑:柏钰)