中华危重病急救医学 2018 年 5 月第 30 卷第 5 期 Chin Crit Care Med, May 2018, Vol.30, No.5

· 综述 ·

目标温度管理在成人心脏停搏患者中的应用

胡月 王心涛 崔德荣

200240 上海交通大学附属第六人民医院麻醉科

通讯作者：崔德荣，Email：cuishuning118@163.com

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.05.020

【摘要】 心脏停搏（CA）复苏成功率低，病死率高，且存活患者多遗留神经功能障碍，严重影响患者生活质量。诸多证据表明，目标温度管理（TTM）可提高 CA 患者存活率，改善 CA 患者的神经功能，故被国际复苏委员会（ILCOR）推荐用于 CA 复苏成功后仍然昏迷的成年患者。本文就近年来成人 CA 后脑损伤的病理机制及 TTM 在 CA 患者临床管理中的应用进展进行综述，以期为 TTM 的临床应用提供一定的参考依据。

【关键词】 心脏停搏； 脑缺血 / 再灌注损伤； 目标温度管理； 临床应用

基金项目：国家自然科学基金（81671879）

Application of targeted temperature management in the treatment of cardiac arrest in adult patients *Hu Yue, Wang Xintao, Cui Derong*

Department of Anesthesiology, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200240, China

Corresponding author: Cui Derong, Email: cuishuning118@163.com

【**Abstract**】 Cardiac arrest (CA) is a fatal condition with low resuscitation rate and high mortality rate. Most of the survivors have neurological sequelae affecting their quality of life. Targeted temperature management (TTM) has been suggested by a number of studies to increase the survival rate and improve neurological outcome of CA. It is highly recommended by the International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) for unconscious patients after resuscitation. In this review, we discuss the pathological mechanism of brain injury in CA and applications of TTM in adults with CA, with the aim of providing valuable information for clinical application.

【**Key words**】 Cardiac arrest; Cerebral ischemic/reperfusion injury; Targeted temperature management; Clinical application

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81671879)

2016 年一项调查显示：美国每年有 34.75 万成年患者发生院外心脏停搏（OHCA），存活率仅为 10%；院内心脏停搏（IHCA）每年近 20 万例，存活率为 26%[1]。心脏停搏（CA）导致的神经系统损伤是患者死亡的主要原因之一。目标温度管理（TTM）可提高患者存活率，改善神经功能预后，其治疗效果已得到初步肯定[2]。但有研究结果显示，TTM 的临床使用率仍较低，其原因与缺乏 TTM 具体实施方法及相关并发症处理经验有关[3-4]。了解 CA 后脑损伤的病理生理机制以及 TTM 的作用机制、实施方法和并发症处理，有利于提高 TTM 的临床使用率，使更多的 CA 患者受益。现将成人 CA 患者心肺复苏（CPR）成功后脑损伤和 TTM 治疗的相关机制及其临床应用进行综述，以期为相关研究与临床应用提供参考。

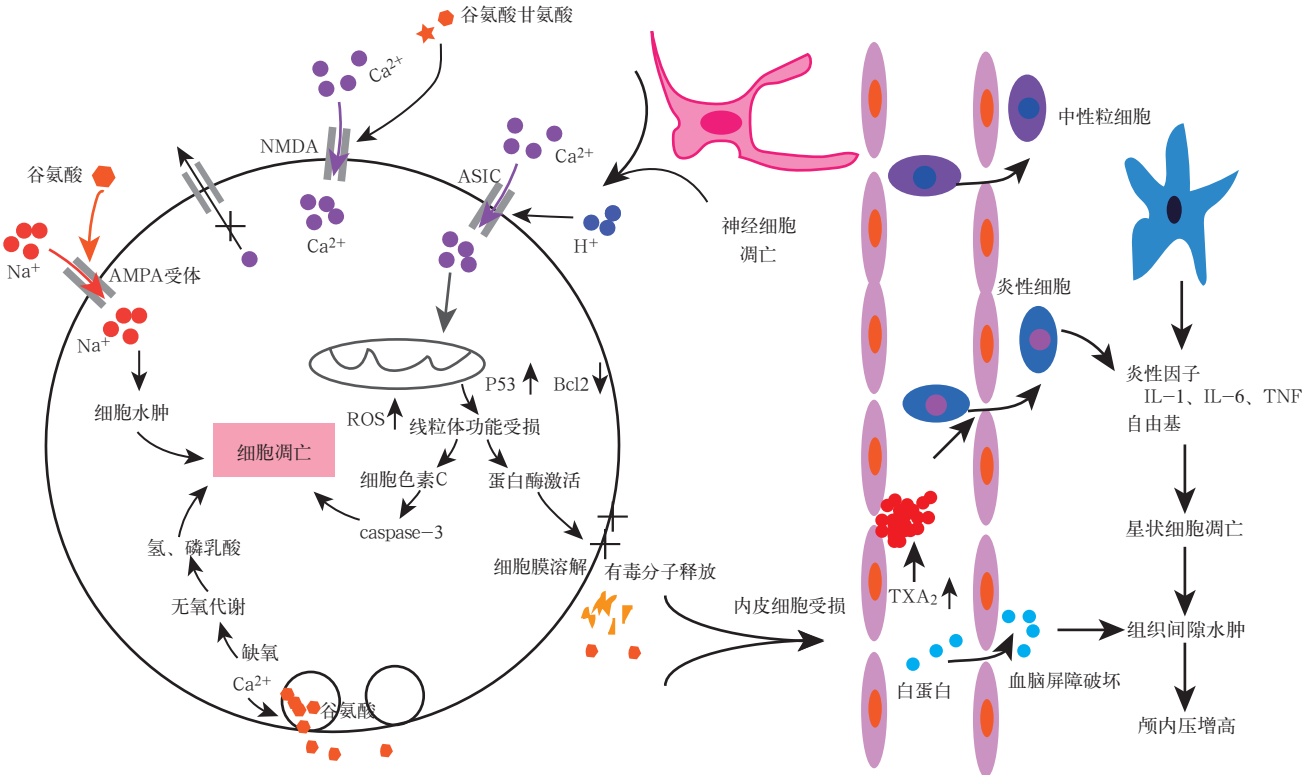
1 CA 后脑损伤的机制

脑耗氧量大，CA 后血液中氧气迅速耗竭[5]。神经元和神经胶质细胞因无氧代谢产生大量乳酸，最终导致能量三磷酸腺苷（ATP）依赖性钠钾泵和钙泵失活、酸敏感离子通道（ASIC）激活。细胞内钙、钠离子增加[6]提高了细胞膜兴奋性，同时大量释放谷氨酸[7]，随后激活突触后膜 N- 甲基 -D- 天冬氨酸（NMDA）受体和 α- 氨基 -3- 羟基 -5- 甲基 -4- 异恶唑（AMPA）受体。激活的 NMDA 受体和 AMPA 受体引发钙、钠、氯离子内流，进一步激活 NMDA 受体，形成正反馈[8]。钠、氯离子内流可诱发突触后细胞高渗性水肿、死亡[9]。

随着循环血流的恢复，氧化应激伴随着氧自由基团、磷脂酶、ATP 酶、脂质过氧化物酶等大量有毒物质的产生。细胞内有毒物质集聚并损伤线粒体，引起细胞膜破裂，导致神经细胞凋亡[10]。同时，炎性细胞释放白细胞介素（IL-1、IL-6）和肿瘤坏死因子（TNF）等炎性因子进一步加重组织缺氧及细胞损伤[11-12]。随后损伤细胞释放谷氨酸等毒性物质，对临近细胞造成损伤。此外，内皮细胞坏死导致血脑屏障受损，继而引起脑组织水肿、颅内压升高、脑血流灌注降低。CA 后脑损伤的分子机制见图 1。

2 TTM 与 CA 后脑保护

2.1 TTM：TTM 既往称“亚低温治疗”，指控制性降低患者体温达目标温度 32～36 ℃，稳定维持一段时间后缓慢复温，并持续预防发热（接近 36 ℃）72 h 的过程[13]。2002 年在《新英格兰医学杂志》（*NEJM*）上发表的 2 项具有“里程碑”意义的随机对照临床试验（RCT）研究结果显示，针对可电复律性 OHCA 自主循环恢复（ROSC）后仍然昏迷的患者，给予 32～34 ℃、持续 12～24 h 的全身性低温治疗，可在一定程度上提高患者存活率[14-15]。然而 2013 年，Nielsen 等[16]纳入 939 例患者进行随机对照研究，结果显示，36 ℃组和 33 ℃组的存活率并无差异。但该研究存在一定的局限性：其受试者存在选择偏倚，降温方案制定不够合理，且 CPR 成功率高



注：AMPA 受体为 α－氨基 –3– 羟基 –5– 甲基 –4– 异恶唑受体，NMDA 受体为 N– 甲基 –D– 天冬氨酸受体，ASIC 为酸敏感离子通道，ROS 为活性氧，caspase–3 为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3，TXA_2 为血栓素 A_2，IL–1、IL–6 为白细胞介素 –1、–6，TNF 为肿瘤坏死因子

图 1 心脏停搏后脑损伤的分子机制

于其他研究[17]。此外，Vargas[18]及 Hörburger[19]等进行的一系列观察性研究及 2016 年在 Cochrane 循证数据库上更新的 Meta 分析[20]表明，34 ℃及更低温度能够使成人 OHCA 患者获益。至此，国际复苏委员会（ILCOR）[21]、美国心脏协会（AHA）[2]和加拿大神经重症协会（CNCCS）[22]指南均推荐，针对可电复律性〔心室纤颤（室颤）或室性心动过速（室速）〕成人 OHCA 患者，应及早进行 32～36 ℃的低温治疗，并稳定维持至少 24 h，复温后预防发热 72 h 以上。综合现有研究证据，尽管 TTM 的临床应用效果尚存在争议，但 32～36 ℃的 TTM 可使部分患者获益。

2.2 TTM 的保护机制：低温介导多条途径减少神经细胞坏死、凋亡。主要包括以下几个方面：① 降低脑氧耗，减少脑组织损伤[23-24]；② 减少线粒体损伤和神经细胞凋亡[25-26]；③ 改善血脑屏障通透性，降低颅内压[27]；④ 使氧自由基、兴奋性神经递质释放减少[23]，诱导“冷休克蛋白”的表达[28]；⑤ 抗凝，改善脑血流；⑥ 稳定膜电位，降低癫痫发生率。

3 TTM 的实施

TTM 主要包括低温诱导、维持和复温 3 个阶段。应针对特定患者选择个体化降温设备、目标靶向温度、低温诱导时间、持续时间、复温速率、镇静镇痛神经肌肉阻滞剂的选用等，同时建立并发症处理预案。

3.1 TTM 的适应证和禁忌证

3.1.1 TTM 的适应证：① 院外或院内初始 CA 节律为室颤或室速，ROSC 后仍昏迷的成人患者〔格拉斯哥昏迷评分（GCS）<8 分、对语言指令无反应〕；② CA、无脉性电活动的 CA 患者。

3.1.2 TTM 的禁忌证：① 严重低血容量休克患者；② CA 前处于昏迷状态或 CA 时间超过 12 h 的患者；③ 患者处于疾病终末期；④ 遗传性凝血功能异常[29]；⑤ 患者家属放弃治疗。

3.2 TTM 的方法：目前 TTM 的设备主要包括体表降温、血管内降温、外周冷盐水输注、体外循环系统及自动腹腔灌洗和食管传热装置等（表 1）。体表降温系统包括冰袋、水循环毯、水循环凝胶垫、空气循环毯、鼻咽冷却、经鼻蒸发冷却、冷却头盔等。外周冷盐水输注是指经外周静脉输注 4 ℃生理盐水或乳酸林格液 30～40 mL/kg[27]。体表降温系统是最为简便、经济、有效的 TTM 设备，其联合血管内降温系统已被部分医疗机构采用。

表 1 目标温度管理（TTM）各种降温方法的优缺点[30-31]

降温设备	优点	缺点
体表降温系统	简便、有效，适用于维持阶段；可避免诱导时过度降温的风险	皮肤损伤、寒战发生率增加；耗费人力
血管内降温系统	诱导迅速、稳定复温；可自动反馈温度调节系统，使温度维持稳定	需要中心静脉置管；增加血栓形成和感染的风险
外周冷盐水输注	低温诱导简单快速，适用于诱导阶段；不受地点的限制	温度难以维持
体外循环系统	诱导快速	创伤大、需要抗凝

注：体外循环系统包括体外膜肺氧合（ECMO）、血液透析等

3.3 TTM 的开始时间：目前针对低温诱导开始时间和降温速度尚存在争议。有研究表明，在 CA 期间就开始低温诱导治疗并无益于神经功能预后[32]；而其他研究却得出了与之相反的结论[33-34]。但较为一致的是，上述研究均不支持入院前输注冷盐水，因其可增加患者肺水肿和再次 CA 的发生风险[27, 35-38]。此外，低温诱导速度过快也可能影响患者预后。一项观察性研究结果显示，低温诱导时间＜120 min 与患者的不良预后有关[39]。

3.4 TTM 的持续时间：2015 年指南推荐 TTM 应持续至少 24 h，但过度延长低温持续时间有增加并发症的风险。TTM 治疗持续 48 h、72 h 组对比 24 h 组的病死率和神经功能结局并无差异[40]。2017 年发表在《美国医学会杂志》(*JAMA*) 上的一项 RCT 研究结果也得出同样的结论[41]。

3.5 TTM 的复温速度：复温是 TTM 的关键阶段，复温速度过快可增加患者颅内压，提高低血压、低血糖、高钾血症的发生率[27]。因此，推荐以 0.25～0.50 ℃/h 的速度复温，如怀疑颅内压升高，应减速至 0.1 ℃/h 或暂停复温，同时严密监测，及时处理并发症。

4 TTM 的并发症及处理

4.1 寒战：寒战为机体防御性调节机制。研究表明，体温降至 35～36 ℃时容易发生寒战[27]。寒战可干扰降温过程，增加脑氧耗[27]。临床上可通过床旁寒战评估表或脑电双频指数（BIS）对寒战进行监测和评估。治疗药物可选用乙酰氨基酚、丁螺环酮、镁剂、丙泊酚、阿片类和神经肌肉阻滞剂等，同时对患者的手、脚、脸部等部位皮肤给予加温治疗。值得注意的是，药物在低温治疗患者体内代谢缓慢，可能影响对患者临床预后的判断，因此应少量分次给予。

4.2 发热：复温后的发热与神经功能恶化有关[42-43]。Leary 等[44]研究显示，41% 的患者复温后体温超过 38 ℃，且体温超过 38.7 ℃与神经功能恶化有关，其原因包括反跳性发热、感染等，积极控制发热有利于改善患者的远期预后。

4.3 内环境紊乱：TTM 降温期，由于电解质向细胞内转移，常发生低钾血症、低镁血症、低磷血症[4]。因此，TTM 期间应严密监测内环境，不宜过度纠正低钾血症，以避免复温后发生高钾血症。

4.4 循环系统并发症：循环系统并发症以心动过缓最为常见[4]。体温低于 32 ℃可引起恶性心律失常，外周血管收缩，使血压、中心静脉压升高。在复温阶段，因血管扩张、血容量相对不足，常出现低血压，若处理不及时，可导致脑血流灌注不足，进一步加重脑损伤。

4.5 血液系统并发症：低温可导致凝血时间延长和血小板数量、功能异常等。但研究表明，35 ℃以上的低温治疗并不增加出血风险[45]。

4.6 免疫系统并发症：低温使细胞免疫和体液免疫功能受到抑制，感染风险增加。已有的回顾性研究表明，在 TTM 治疗过程中使用抗菌药物可降低肺炎发生率[46]。

4.7 内分泌系统并发症：低温可减少胰岛素分泌、增加胰岛素抵抗，引起高糖血症，而复温阶段因胰岛素敏感性增高，使血糖水平骤降，因此应严密监测血糖变化，及时处理[47]。

4.8 其他并发症：肾小管功能障碍；应激性溃疡；肝功能异常；药物代谢半衰期延长；体表降温设备使用不当致皮肤损伤等。

5 结　语

TTM 是成人 CA 复苏成功后综合治疗的重要组成部分，可以改善患者神经功能预后，提高存活率。但目前临床上 TTM 使用率仍较低，考虑有以下几个方面原因：一是 TTM 改善不可电复律性 CA 患者的转归尚缺乏前瞻性 RCT 研究结果论证；二是个体化 TTM 诱导时间、降温速度、目标温度、持续时间尚不明确；三是 TTM 的仪器设备并未普及，同时缺乏具有 TTM 应用相关知识和经验的临床医生。未来应致力于研究 CA 后脑损伤机制和 TTM 治疗机制以及解决上述问题的前瞻性临床研究，使 TTM 的理念被广泛接受，将 TTM 更好地应用于临床，进而改善 CA 患者的近期和远期预后。

参考文献

[1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2016, 133 (4): e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.

[2] Callaway CW, Donnino MW, Fink EL, et al. 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): S465–482. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000262.

[3] Mikkelsen ME, Christie JD, Abella BS, et al. Use of therapeutic hypothermia after in–hospital cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (6): 1385–1395. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318287f2c4.

[4] Leong SH, Chan E, Ho BC, et al. Therapeutic temperature management (TTM): post–resuscitation care for adult cardiac arrest, with recommendations from the National TTM Workgroup [J]. Singapore Med J, 2017, 58 (7): 408–410. DOI: 10.11622/smedj.2017067.

[5] Girotra S, Chan PS, Bradley SM. Post–resuscitation care following out–of–hospital and in–hospital cardiac arrest [J]. Heart, 2015, 101 (24): 1943–1949. DOI: 10.1136/heartjnl–2015–307450.

[6] Quillinan N, Herson PS, Traystman RJ. Neuropathophysiology of brain injury [J]. Anesthesiol Clin, 2016, 34 (3): 453–464. DOI: 10.1016/j.anclin.2016.04.011.

[7] Reis C, Akyol O, Araujo C, et al. Pathophysiology and the monitoring methods for cardiac arrest associated brain injury [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18 (1). pii: E129. DOI: 10.3390/ijms18010129.

[8] González–Ibarra FP, Varon J, López–Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action [J]. Front Neurol, 2011, 2: 4. DOI: 10.3389/fneur.2011.00004.

[9] 黄林强，曾红科. 钠钾氯同向转运蛋白 –1 与脑水肿 [J]. 中华危重病急救医学，2012, 24 (5): 318–320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003–0603.2012.05.021.
Huang LQ, Zeng HK. Sodium–potassium chloride symporter–1 and cerebral edema [J]. Chin Crit Care Med, 2012, 24 (5): 318–320. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003–0603.2012.05.021.

[10] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, et al. Ischemia/reperfusion [J]. Compr Physiol, 2016, 7 (1): 113–170. DOI: 10.1002/cphy.c160006.

[11] 王芳，霍星，王国年，等. 细胞因子在脑缺血损伤中的作用研究进展 [J]. 现代生物医学进展，2015, 15 (7): 1398–1400. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.053.
Wang F, Huo X, Wang GN, et al. The investigative progression of the effect of cytokines on cerebral ischemia injury [J]. Prog Modern Biomed, 2015, 15 (7): 1398–1400. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.07.053.

[12] 段启瑞，邱颐，王彩霞. 炎症因子与缺血再灌注损伤研究进展 [J]. 内蒙古医科大学学报，2016, 38 (2): 181–184. DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095–512x.2016.02.022.
Duan QR, Qiu Y, Wang CX. The research progress of inflammatory cytokines and ischemia–reperfusion injury [J]. J Inn Mongol Med Univ, 2016, 38 (2): 181–184. DOI: 10.16343/j.cnki.issn.2095–512x.

2016.02.022.
[13] Kuroda Y. Neurocritical care update [J]. J Intensive Care, 2016, 4: 36. DOI: 10.1186/s40560-016-0141-8.
[14] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (8): 549-556. DOI: 10.1056/NEJMoa012689.
[15] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (8): 557-563. DOI: 10.1056/NEJMoa003289.
[16] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 ℃ versus 36 ℃ after cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2013, 369 (23): 2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519.
[17] Polderman KH, Varon J. How low should we go? Hypothermia or strict normothermia after cardiac arrest? [J]. Circulation, 2015, 131 (7): 669-675. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012165.
[18] Vargas M, Servillo G, Sutherasan Y, et al. Effects of in-hospital low targeted temperature after out of hospital cardiac arrest: a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials [J]. Resuscitation, 2015, 91: 8-18. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.02.038.
[19] Hörburger D, Testori C, Sterz F, et al. Mild therapeutic hypothermia improves outcomes compared with normothermia in cardiac-arrest patients: a retrospective chart review [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (8): 2315-2319. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825333cf.
[20] Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2: CD004128. DOI: 10.1002/14651858.CD004128.pub4.
[21] Donnino MW, Andersen LW, Berg KM, et al. Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation [J]. Circulation, 2015, 132 (25): 2448-2456. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000313.
[22] Howes D, Gray SH, Brooks SC, et al. Canadian guidelines for the use of targeted temperature management (therapeutic hypothermia) after cardiac arrest: a joint statement from the Canadian Critical Care Society (CCCS), Canadian Neurocritical Care Society (CNCCS), and the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG) [J]. Resuscitation, 2016, 98: 48-63. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.07.052.
[23] Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (7 Suppl): S186-202. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181aa5241.
[24] Sekhon MS, Smielewski P, Bhate TD, et al. Using the relationship between brain tissue regional saturation of oxygen and mean arterial pressure to determine the optimal mean arterial pressure in patients following cardiac arrest: a pilot proof-of-concept study [J]. Resuscitation, 2016, 106: 120-125. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.05.019.
[25] 李壮丽 , 邵敏 , 李跃东 . 亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏后患者脑保护作用的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志 , 2017, 24 (1): 101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.
Li ZL, Shao M, Li YD. Research progress of effect of moderate hypothermia on cerebral protection in patients with cardiac arrest after cardiopulmonary resuscitation [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2017, 24 (1): 101-103. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.01.031.
[26] 宿志宇 , 李春盛 . 低温疗法在心肺脑复苏中的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学 , 2010, 22 (2): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.02.023.
Su ZY, Li CS. Research progress of hypothermia therapy in cardiopulmonary and cerebral resuscitation [J]. Chin Crit Care Med, 2010, 22 (2): 119-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2010.02.023.
[27] Badjatia N. Therapeutic hypothermia protocols [J]. Handb Clin Neurol, 2017, 141: 619-632. DOI: 10.1016/B978-0-444-63599-0.00033-8.
[28] Talma N, Kok WF, de Veij Mestdagh CF, et al. Neuroprotective hypothermia: why keep your head cool during ischemia and reperfusion [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1860 (11 Pt A): 2521-2528. DOI: 10.1016/j.bbagen.2016.07.024.
[29] Rittenberger JC, Friess S, Polderman KH. Emergency neurological life support: resuscitation following cardiac arrest [J]. Neurocrit Care, 2015, 23 Suppl 2: S119-128. DOI: 10.1007/s12028-015-0171-4.
[30] Tommasi E, Lazzeri C, Bernardo P, et al. Cooling techniques in mild hypothermia after cardiac arrest [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2017, 18 (7): 459-466. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000130.
[31] Nosaka N, Okada A, Tsukahara H. Effects of therapeutic hypothermia for neuroprotection from the viewpoint of redox regulation [J]. Acta Med Okayama, 2017, 71 (1): 1-9. DOI: 10.18926/AMO/54819.
[32] Debaty G, Maignan M, Savary D, et al. Impact of intra-arrest therapeutic hypothermia in outcomes of prehospital cardiac arrest: a randomized controlled trial [J]. Intensive Care Med, 2014, 40 (12): 1832-1842. DOI: 10.1007/s00134-014-3519-x.
[33] Sendelbach S, Hearst MO, Johnson PJ, et al. Effects of variation in temperature management on cerebral performance category scores in patients who received therapeutic hypothermia post cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2012, 83 (7): 829-834. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.12.026.
[34] Scolletta S, Taccone FS, Nordberg P, et al. Intra-arrest hypothermia during cardiac arrest: a systematic review [J]. Crit Care, 2012, 16 (2): R41. DOI: 10.1186/cc11235.
[35] Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Pre-hospital versus in-hospital initiation of cooling for survival and neuroprotection after out-of-hospital cardiac arrest [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 3: CD010570. DOI: 10.1002/14651858.CD010570.pub2.
[36] Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, et al. Practice guideline summary: reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation. Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2017, 88 (22): 2141-2149. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003966.
[37] Rabinstein AA. How cool it is: targeted temperature management for brain protection post-cardiac arrest [J]. Semin Respir Crit Care Med, 2016, 37 (1): 34-41. DOI: 10.1055/s-0035-1570357.
[38] Kim F, Nichol G, Maynard C, et al. Effect of prehospital induction of mild hypothermia on survival and neurological status among adults with cardiac arrest: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2014, 311 (1): 45-52. DOI: 10.1001/jama.2013.282173.
[39] Perman SM, Ellenberg JH, Grossestreuer AV, et al. Shorter time to target temperature is associated with poor neurologic outcome in post-arrest patients treated with targeted temperature management [J]. Resuscitation, 2015, 88: 114-119. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.10.018.
[40] Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, et al. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 ℃ as compared to 24-hour cooling at 33 ℃ in comatose asphyxial arrest survivors [J]. Am J Emerg Med, 2014, 32 (4): 297-301. DOI: 10.1016/j.ajem.2013.11.046.
[41] Kirkegaard H, Søreide E, de Haas I, et al. 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 (4): 341-350. DOI: 10.1001/jama.2017.8978.
[42] Bohman LE, Levine JM. Fever and therapeutic normothermia in severe brain injury: an update [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20 (2): 182-188. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000070.
[43] Bro-Jeppesen J, Hassager C, Wanscher M, et al. Post-hypothermia fever is associated with increased mortality after out-of-hospital cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2013, 84 (12): 1734-1740. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.07.023.
[44] Leary M, Grossestreuer AV, Iannacone S, et al. Pyrexia and neurologic outcomes after therapeutic hypothermia for cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2013, 84 (8): 1056-1061. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.11.003.
[45] Wang CH, Chen NC, Tsai MS, et al. Therapeutic hypothermia and the risk of hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94 (47): e2152. DOI: 10.1097/MD.0000000000002152.
[46] Gagnon DJ, Nielsen N, Fraser GL, et al. Prophylactic antibiotics are associated with a lower incidence of pneumonia in cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management [J]. Resuscitation, 2015, 92: 154-159. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.01.035.
[47] Picchi A, Valente S, Gensini G. Therapeutic hypothermia in the intensive cardiac care unit [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2015, 16 (5): 363-371. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000108.

（收稿日期：2018-02-08）