

对 AHA 心肺复苏指南 2018 中亚低温治疗的评述及建议

赖芳^{1,2} 曾瑞峰^{1,2} 杨春梅³ 李鉴森¹ 丁邦晗¹ 李俊¹

¹广州中医药大学第二附属医院, 广东省中医院, 广东省中医急救重点实验室, 广东广州 510120;

²广州中医药大学第二临床医学院博士研究生, 广东广州 510006; ³绵阳市中医院, 四川绵阳 621000

通信作者: 李俊, Email: lijun401@163.com

【摘要】 2018 年 11 月 5 日, 美国心脏协会(AHA)发布了“国际心肺复苏(CPR)指南的更新版”。指南更新版中并未对复苏后的治疗方案, 尤其是诱导亚低温方面进行重大调整。本文结合国内外新的基础研究和临床研究资料以及国内 CPR 现状, 评价复苏后治疗方案, 尤其是亚低温治疗的进展, 建议开通心搏骤停的院前与院内绿色通道, 尽早开展以物理降温为主、血液降温为辅的体温目标管理, 同时应该结合我国国情, 开展更多包括中医药在内的复苏后综合抢救的临床研究。

【关键词】 国际心肺复苏指南 2018; 亚低温治疗; 评述; 思考

基金项目: 公益性行业科研专项项目(201502019); 广东省科技厅项目(2017ZC0164, 2017ZC0160); 广东省中医急救重点实验室(2017B030314176); 广州市科技计划项目(201803010030)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.003

Review and recommendations for hypothermia in AHA international cardiopulmonary resuscitation guidelines 2018

Lai Fang¹, Zeng Ruifeng^{1,2}, Yang Chunmei³, Li Jiansen¹, Ding Banghan¹, Li Jun¹

¹The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Key Laboratory of Research on Emergency in Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China; ²The Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China; ³Mianyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, Sichuan, China
Corresponding author: Li Jun, Email: lijun1401@163.com

【Abstract】 An updated version of the international cardiopulmonary resuscitation (CPR) guidelines was released on November 5, 2018 by the American Heart Association (AHA). The authors were concerned that in the updated instructions, no significant adjustments have been made to the treatment plan after resuscitation, especially the hypothermia induction. Combined with the new basic research and clinical research data at home and abroad and the current situation of CPR at home, the author evaluated the treatment plan after resuscitation, especially the progress of mild hypothermia treatment. Furthermore, it is recommended to open the green channel before and in hospital for cardiac arrest, carry out the temperature target management with physical cooling as the primary measure and blood cooling as the secondary measure as soon as possible, and carry out more clinical research on comprehensive rescue after resuscitation including traditional Chinese medicine in combination with China's national conditions.

【Key words】 International cardiopulmonary resuscitation guidelines 2018; Hypothermia; Review; Consideration

Fund program: Public Welfare Program of China in 2015 (201502019); Project of Guangdong Provincial Science and Technology Department (2017ZC0164, 2017ZC0160); Guangdong Provincial Key Laboratory of Research on Emergency in TCM (2017B030314176); Project of Guangzhou Science and Technology Department (201803010030)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.003

2018 年 11 月 5 日, 美国心脏协会(AHA)发布了关于心肺复苏(CPR)指南的更新版, 内容主要涉及成人和儿童高级心血管生命支持中抗心律失常药物的使用^[1-2]。自《2015 心肺复苏及心血管急救指南更新》^[3](以下简称《指南更新》)以来, AHA 的 CPR 指南由每 5 年更新 1 次, 变为不定期更新, 主要是对具备充分科学研究或富有争议的主题, 审查证据, 做出部分更新。但是对于复苏后的治疗方案, 尤其在诱导亚低温方面, 近 4 年来没有重大的更新, 笔者现就亚低温治疗的进展进行再评价。

1 复苏后总体治疗方案

目前, 关于复苏后的总体治疗方案, 仍遵循《指南更新》的内容。心搏骤停可能由许多不同疾病导致, 但无论原因如何, 心搏骤停和复苏期间发生的缺血、缺氧、再灌注都可能对多器官系统造成损害^[4]。各个系统损伤的严重程度可能差异很大。因此, 有效的心搏骤停后综合治疗应包括多个方面, 临床实际情况可能涉及更多的内容。而指南对复苏后治疗方案只分 7 个部分讨论, 这 7 个部分分别是心血管治疗、目标体温管理、神经功能保护、呼吸支持、血

糖控制、预后判断以及器官捐献,与治疗相关的为前 6 个部分。现分别讨论如下。

1.1 心血管护理:心血管护理包含紧急的心血管介入治疗以及血流动力学目标。指南认为,对于院外的心搏骤停患者,如果考虑 ST 段抬高型心肌梗死(心梗)所致,应行急诊造影,必要时行心血管再灌注治疗。该疗法同样适用于院外可疑心源性心搏骤停后昏迷的非 ST 段抬高型心梗患者。血流动力学方面,收缩压 >90 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa), 平均动脉压 >65 mmHg 可能是复苏后的最低灌注目标,其他血流动力学指标(如心输出量、混合/中心静脉血氧饱和度、尿量)的适宜目标在心搏骤停后患者中仍未明确。

1.2 目标体温管理(TTM):TTM 包括诱导亚低温、院前抢救的亚低温、避免体温过高 3 个方面。对于所有自主循环恢复(ROSC)后意识不清的患者,无论初始心律如何,指南均建议采用诱导亚低温至 $32\sim 36$ $^{\circ}\text{C}$ 。同时,考虑到安全性以及有效性,不建议院前 ROSC 后快速输注冷溶液进行亚低温治疗。最后对于昏迷的复苏后患者,需积极预防发热。

1.3 神经功能的保护:其他神经功能保护措施指需要控制癫痫发作,包括持续的脑电图监测明确诊断以及癫痫药物的使用。

1.4 呼吸支持:考虑温度校正,建议复苏后患者力求使二氧化碳分压(PCO_2)维持在正常生理范围。

1.5 氧合:对于复苏后患者,可使用高浓度氧,从而避免复苏后的缺氧。

1.6 血糖控制:目前对于心搏骤停后的患者没有明确的指导区间。

1.7 预后的判断:经诱导亚低温治疗的患者判断预后的最早时间,应该在复温后的 72 h。未接受亚低温治疗的患者,第一次判断预后应该在心搏骤停后 72 h。该时间可能因为镇静剂等因素混杂而推迟。72 h 后,瞳孔对光反射消失,脑电图的无反应或癫痫样活动,可作为预测不良神经预后的独立因素。而运动功能、肌痉挛等不建议作为独立的判断标准。复温或骤停后 24~72 h,体感诱发电位(SSEP)双侧 N20 的缺失则提示预后不佳。ROSC 后未接受亚低温治疗的昏迷患者,心搏骤停后 2 h 内行颅脑计算机断层扫描(CT)检查,灰质/白质比例显著降低可预测不良预后。磁共振成像(MRI)在 2~6 d 后可提示神经功能的不良预后。神经元特异性烯醇化酶(NSE)和 S-100B 不应单独用于预测不良的神经结果,除非经常反复监测以及结合其他判断方式。

只要存在脑功能障碍,心搏骤停后脑对温度敏感性就会持续。在复苏后的综合治疗方案中,TTM 是目前唯一被临床证实能提高复苏后昏迷患者生存率的手段。当前的复苏后治疗中,亚低温治疗是保护器官、改善预后的重要措施。

2 亚低温治疗的历史演变

早在 20 世纪 30 年代,亚低温治疗即开始被应用于减轻各种类型的损伤。20 世纪 50 年代首次提出在心搏骤停后使用低温疗法^[5-6],但当时推测需要极低温度($25\sim 28$ $^{\circ}\text{C}$)才能为神经提供保护作用^[7]。直至 20 世纪 80 年代,动物研究表明, $30\sim 34$ $^{\circ}\text{C}$ 时也会有明显的保护作用,且副作用更少,并陆续有研究证明亚低温的作用机制并非单纯地降低脑代谢^[8-9]。

20 世纪 90 年代后期,有小型非随机试验结果支持亚低温治疗的有效性。Bernard 等^[10]前瞻性纳入 22 例复苏后患者进行亚低温治疗,对照组则回顾性选取 22 例同等样本病例;日本学者 Nagao 等^[11]也前瞻性纳入了 50 例患者,但是并非干预研究,而是一项观察性研究。

直至 2002 年,2 篇有里程碑意义的随机对照研究(RCT)同时在新英格兰杂志同一期上发表。心搏骤停后亚低温研究团队(HACA)纳入了 275 例复苏后患者,证明亚低温组患者的神经功能良好率较正常体温组提高了 15.8% (55.2% 比 39.4%)^[12];而澳大利亚 Bernard 等^[13]通过纳入 77 例受试者研究发现,亚低温组神经功能良好的比例提高了 22.3% (48.8% 比 26.5%)。

因此,国际复苏联盟(ILCOR)于 2003 发表的关于复苏后亚低温治疗的建议:对于院外心搏骤停,初始心律为室颤,ROSC 后无反应的患者,建议降温至 $32\sim 34$ $^{\circ}\text{C}$ 维持 12~24 h。此疗法同时适用于其他类型的心搏骤停或院内心搏骤停^[14]。2005 年,AHA 将此方案写入指南,并沿用该建议至 2010 年指南^[15]。

但是,由于 HACA 作为当时样本量最大的 RCT,并未控制对照组的体温(平均温度 37.8 $^{\circ}\text{C}$),因而不是严格的正常体温。Bernard^[13]的 RCT 确实成功控制了对照组的正常温度(目标温度 37.0 $^{\circ}\text{C}$,最高记录温度 37.4 $^{\circ}\text{C}$),但是仅采用了纳入日期的单双日进行简单随机研究,并非严格意义上的 RCT。同时,两项 RCT 研究的排除率都非常高(HACA 纳入率为 7.8%; Bernard 文章中虽无具体描述,但有学者通过与作者沟通后发现纳入率 $<20\%$ ^[16])。另

一项在2013年《新英格兰杂志》发表的更大规模RCT纳入了939名心搏骤停患者,包括初始心律不同、持续性缺氧和低血压患者(此类患者在此之前2项RCT研究中均被排除),并通过预定义亚组分析校正各种危险因素,结果显示具有良好神经功能患者的生存率分别为33℃组46.5%、36℃组47.8%,而完全无神经功能损害以及轻度神经功能障碍患者的生存率比较差异均无统计学意义^[17]。因此,2015年AHA发布的《指南更新》将TTM区间调整为32~36℃。

3 新证据带来的新思考

3.1 诱导亚低温开始时间:韩国学者Lee等^[18]2017年发表了一项单中心回顾性研究,观察心搏骤停后良好神经功能的相关因素,结果表明,较短的亚低温启动时间与良好的神经功能结果独立相关[优势比(OR)=1.110;95%可信区间(95%CI)=1.025~1.202],而低温疗法持续时间与神经功能结局无显著相关性。2019年Stanger等^[19]发表了一篇关于入院后启动TTM时长与良好神经功能出院率关系的文章,是一项回顾性分析研究,针对非创伤性的院外心搏骤停。研究依据启动TTM时长的中位数分为早期TTM以及晚期TTM,两组在出院时神经功能良好患者所占比例分别为48%、38%,差异有统计学意义。而且,越早进行TTM,良好神经功能的比例越高,此种趋势在生存中同样得到体现。以上2项研究均显示,良好的神经功能与更早的TTM启动呈正相关,但其均为回顾性研究。Diao等^[20]纳入了5篇RCT研究的荟萃分析表明,院前启动与入院后启动TTM,在生存率、良好神经功能结果以及二次骤停方面并无差异。Arrich等^[21]的荟萃分析纳入了7项RCT研究共2369例患者,由于文章存在方法学异质性和偏倚风险,并未进行敏感性或亚组分析;纳入的研究均显示,院前启动和入院后启动TTM在生存率以及神经功能恢复方面无差异,院前启动TTM可能会增加二次骤停的发生率^[21]。

回顾性研究表明,TTM对时间敏感,但回顾性分析亚低温治疗延迟背后的潜在原因,可能与缺乏简化的复苏后治疗流程、缺乏经验、存在低温禁忌[如血流动力学不稳定、二次复苏、经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等]有关。而对比院前启动TTM与入院后启动TTM的RCT研究可能因为设计缺陷而出现偏移,这些缺陷包括样本量小、缺乏结果盲法评价、缺乏强制复温方案以及排除了大部分患者。同时作为指定的试验干预,在院前输注大量冰冻溶液诱导

亚低温,可能会产生不利后果,使结果混淆。因此,早期启动亚低温治疗是否对心搏骤停患者有益,何时诱导亚低温仍存在争议。

3.2 降温手段:目前常见的降温手段包括体表和体腔降温、血液降温、药物降温。国内外,尤其在基层的医院,体表降温使用最多,血液降温次之^[22]。体腔降温,尤其是通过鼻腔局部冷却,被认为全身副作用最小,食道喷射降温目前在动物实验中也应用较广泛,但是由于技术以及经济原因,目前临床应用还相对不普及^[23]。对比经鼻咽喷射诱导脑部低温与传统物理诱导低温的RCT研究纳入了670多例患者,结果显示,虽然新技术诱导核心低温的速度较传统的技术有明显优势,但在格拉斯哥-匹兹堡脑功能分级(CPC)1~2分患者中90d生存率(良好神经功能生存率)无统计学差异,在急救医疗服务(EMS)响应时间、何种初始节律的亚组分析方面比较差异也无统计学意义^[24]。因此是否应考虑研究的新技术,还不如冰帽简单有效。

3.3 亚低温治疗持续时间:早在2002年,HACA^[12]与Bernard等^[13]的RCT研究就已经就这个问题产生了分歧。Bernard等^[13]的研究仅维持了12h,HACA^[12]则是24h。Bernard等^[13]认为,亚低温治疗12h即有明显的脑保护作用,并且副作用更小;此外,即使仅诱导低温12h,24h后仍可出现血钾升高,虽然这个改变暂无明确的临床意义,但是否意味着,更短的维持时间效果相同而带来的风险更小呢?

同时,最近两项大型注册研究结果值得深思。法国学者Paul等^[25]回顾研究了300多例心搏骤停患者,其中在停止镇静和复温后48h内苏醒者138例,48h后苏醒者56例,经统计发现,年龄、复苏后休克状态以及肾小球滤过率低于60mL/h是延迟觉醒的独立因素;早苏醒与晚苏醒的出院生存率比较差异无统计学意义。美国学者Irisawa等^[26]也进行了类似的回顾研究,纳入了573例ROSC患者,其中316例苏醒。早苏醒与晚苏醒在各方面,尤其是良好神经功能患者的比例上无统计学差异。上述2项研究提示需区分延迟觉醒和不可逆脑损伤,不应过早地将患者定义为不可逆脑损伤而影响后续支持治疗的力度,需要结合多个检查对预后进行判断。

正如上述研究所示,年龄、肾功能等因素可能延迟觉醒。同时亚低温需要镇静,而诱导亚低温可延迟镇静剂的清除。虽然指南建议复温后72h的神经查体是神经功能,尤其是TTM后神经功能的准确预测因素,但通过上述2项研究可以推测,对部分患

者,尤其是接受镇静、复苏后综合征伴肝肾功能损害的患者,可能存在镇静剂的清除延迟而导致评估结果不可靠。若缩短亚低温治疗时间,是否能缓解以上问题的矛盾?

3.4 亚低温治疗程度:20 世纪 50 年代时,认为需要中到深度低温(25~28℃),2005 年以及 2010 年的 CPR 指南建议亚低温(32~34℃),2015 年则建议目标体温(32~36℃)。上文提到对比 33℃ 与 36℃ 组 RCT 研究,结果提示两组无明显差异^[17]。最近西班牙学者 Lascarrou 等^[27]发表了一项对比诱导体温分别至 32℃、33℃、34℃ 的 RCT 研究,改良 Rankin 量表(mRS)≤3 分(0 分无症状,6 分死亡)的比例,3 个治疗组均无明显差异(分别是 65.3%、65.9% 和 65.9%)。目前还有 2 项正在纳入病例的关于降温程度的研究,一项已经在 ClinicalTrials.gov 上注册(NCT02908308),比较降温至 33℃ 与控制不发热的差异;另一项 RCT 比较 32.5~33.5℃ 的 TTM 策略与 36.5~37.5℃ 的 TTM 策略,纳入观察人群是不可电击心律的心搏骤停,ROSC 后 GCS<8 分的患者。研究表明,随机分配到较低温度治疗的患者,可能出现更多副作用(如癫痫、脑水肿)^[28-29],进一步明确目标体温的区间是必要的,目前国外对于亚低温的研究方向也符合这个设想。

4 建议

4.1 开通心搏骤停患者的院前与院内绿色通道:目前全国各医院都在建立胸痛中心和卒中中心,甚至针对上消化道疾病也有快速急救通道。但心搏骤停作为我国年发病人数达 54.4 万,神经功能良好的出院生存率仅为 1% 的疾病^[30-32],抢救难度大,抢救成功率低,更需要建立专用的救治通道,实施多学科合作抢救,将急诊心血管介入治疗、TTM、复苏后的监护治疗,甚至行体外膜肺氧合(ECMO)进行整合,形成规范流程,从而提高复苏后患者的救治成功率。

4.2 尽早开展以物理降温为主,血液降温为辅的 TTM:无论是《指南更新》、循证证据,还是新的文献证据,对于院前急救通过输注大量冰冻溶液诱导亚低温均不作为推荐方案。结合目前国内常用的降温手段,建议院前在不延迟转运时长的前提下,予以物理降温治疗,但需警惕诱导低温引起的低灌注情况。院内的心搏骤停 ROSC 后,应尽早启动 TTM,且不宜因血流动力学不稳定、心血管介入治疗等作为延迟 TTM 的借口。另外,对于有条件的医疗机构,ECMO 可作为复苏后综合抢救的常规手段,与 TTM 同时实施以及维持血流动力学的稳定^[30]。

4.3 预后判断的时间可适当延长:对于心搏骤停的患者,《指南更新》建议判断神经功能预后的时间为复温后 72 h 或骤停后 72 h,但是结合目前的证据,部分患者会出现延迟觉醒的情况,考虑到合并肝肾功能以及镇静药物的影响,神经功能判断的时间建议更改为至少 72 h 后。

4.4 中医急救手段可发挥作用:虽然,TTM 是目前唯一被临床证实能提高心搏骤停 ROSC 后生存率及改善神经预后的手段。但不容忽视的是,心搏骤停患者在 ROSC 后的存活率仍极低。参附注射液已被证明可提高 CPR 后的生存率^[33];而传统的中医急救手段如针灸可缩短心搏骤停患者即刻复苏时间^[34-35],对复苏后的脑功能也起到保护作用^[36]。建议积极探索在常规救治措施的基础上,联合传统的中医急救手段进行心肺脑复苏。运用中西医结合的手段参与复苏后的综合救治,最终提高心搏骤停患者生存率,恢复良好的神经功能。

5 小结

亚低温治疗,从 20 世纪 50 年代开始应用于心搏骤停发展至今,可以说是与 CPR 同步发展的,TTM 是目前唯一被临床证实能提高心搏骤停 ROSC 后生存率及改善神经预后的手段。亚低温治疗已成为参与 TTM 试验的所有医院的标准治疗方法,但仍有一系列问题未能完全解决。CPR 指南为心搏骤停患者的抢救提供了参照标准,具体实施救治的步骤需要结合我国国情加以改进,开展更多包括中医药的临床研究,并在此基础上制定符合中国国情的复苏后综合抢救方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Duff JP, Topjian A, Berg MD, et al. 2018 American Heart Association focused update on pediatric advanced life support: an update to the American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2018, 138 (23): e731-e739. DOI: 10.1161/cir.0000000000000612.
- [2] Panchal AR, Berg KM, Kudenchuk PJ, et al. 2018 American Heart Association focused update on advanced cardiovascular life support use of antiarrhythmic drugs during and immediately after cardiac arrest: an update to the American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2018, 138 (23): e740-e749. DOI: 10.1161/cir.0000000000000613.
- [3] Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part 1: executive summary: 2015 American Heart Association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Circulation*, 2015, 132 (18 Suppl2): S315-367. DOI: 10.1161/cir.0000000000000252.
- [4] 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 Suppl2): S465-482. DOI: 10.1161/cir.0000000000000262.
- [5] Williams GR Jr, Spencer FC. The clinical use of hypothermia

- following cardiac arrest [J]. *Ann Surg*, 1958, 148 (3): 462–468. DOI: 10.1097/0000658-195809000-00014.
- [6] Benson DW, Williams GR Jr, Spencer FC, et al. The use of hypothermia after cardiac arrest [J]. *Anesth Analg*, 1959, 38: 423–428.
- [7] Aoyagi M, Flasterstein AH, Barnette J, et al. Cerebral effects of profound hypothermia (18 degrees C) and circulatory arrest [J]. *Circulation*, 1975, 52 (2 Suppl): 152–160.
- [8] Grousset C, Menasche P, Apstein CS, et al. Protective effects of cardioplegia on diastolic function of hypertrophied rat hearts after hyperthermic ischaemic arrest [J]. *Eur Heart J*, 1984, 5 Suppl F: 347–353. DOI: 10.1093/eurheartj/5.suppl.f.347.
- [9] Prasad K, Bharadwaj B, Card RT. Effects of blood and crystalloid cardioplegia on cardiac function at organ and cellular levels during hyperthermic cardiac arrest [J]. *Angiology*, 1988, 39 (1 Pt1): 23–33. DOI: 10.1177/000331978803900104.
- [10] Bernard SA, Jones BM, Horne MK. Clinical trial of induced hypothermia in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Ann Emerg Med*, 1997, 30 (2): 146–153. DOI: 10.1016/s0196-0644(97)70133-1.
- [11] Nagao K, Hayashi N, Kanmatsue K, et al. Cardiopulmonary cerebral resuscitation using emergency cardiopulmonary bypass, coronary reperfusion therapy and mild hypothermia in patients with cardiac arrest outside the hospital [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36 (3): 776–783. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00779-8.
- [12] 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.
- [13] 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/NEJMoa03289.
- [14] Nolan JP, Morley PT, Vanden Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation [J]. *Circulation*, 2003, 108 (1): 118–121. DOI: 10.1161/01.Cir.0000079019.02601.90.
- [15] Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al. Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. *Circulation*, 2010, 122 (18 Suppl3): S768–786. DOI: 10.1161/circulationaha.110.971002.
- [16] 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.
- [17] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 degrees C versus 36 degrees C after cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (23): 2197–2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519.
- [18] Lee BK, Jeung KW, Jung YH, et al. Relationship between timing of cooling and outcomes in adult comatose cardiac arrest patients treated with targeted temperature management [J]. *Resuscitation*, 2017, 113: 135–141. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.002.
- [19] Stanger D, Kawano T, Malhi N, et al. Door-to-targeted temperature management initiation time and outcomes in out-of-hospital cardiac arrest: insights from the continuous chest compressions trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (9): e012001. DOI: 10.1161/jaha.119.012001.
- [20] Diao M, Huang F, Guan J, et al. Prehospital therapeutic hypothermia after cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Resuscitation*, 2013, 84 (8): 1021–1028. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.02.003.
- [21] 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.
- [22] 心搏骤停后目标温度管理共识专家组. 心搏骤停后目标温度管理专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25 (8): 1000–1006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.006.
Expert Group of Targeted Temperature Management after Cardiac Arrest. Expert consensus on targeted temperature management after cardiac arrest [J]. *Chin J Emerg Med*, 2016, 25 (8): 1000–1006. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.006.
- [23] 陈启江, 徐杰丰, 金晓红, 等. 早期经食道快速诱导低温对猪心肺复苏后肠黏膜损伤的影响 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2018, 27 (4): 399–404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.013.
Chen QJ, Xu JF, Jin XH, et al. The effects of rapid hypothermia induced via esophagus on intestinal mucous injury in early stage after cardiopulmonary resuscitation in a swine model of cardiac arrest [J]. *Chin J Emerg Med*, 2018, 27 (4): 399–404. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2018.04.013.
- [24] Nordberg P, Taccone FS, Truhlar A, et al. 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 (17): 1677–1685. DOI: 10.1001/jama.2019.4149.
- [25] Paul M, Bougouin W, Geri G, et al. Delayed awakening after cardiac arrest: prevalence and risk factors in the Parisian registry [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (7): 1128–1136. DOI: 10.1007/s00134-016-4349-9.
- [26] Irisawa T, Vadeboncoeur TF, Karamooz M, et al. Duration of coma in out-of-hospital cardiac arrest survivors treated with targeted temperature management [J]. *Ann Emerg Med*, 2017, 69 (1): 36–43. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.04.021.
- [27] Lascarrou JB, Meziani F, Le Gouge A, et al. Therapeutic hypothermia after nonshockable cardiac arrest: the HYPERION multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, superiority trial [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2015, 23: 26. DOI: 10.1186/s13049-015-0103-5.
- [28] Guillems K, Rosen M, Buttram S, et al. Hypothermia for pediatric refractory status epilepticus [J]. *Epilepsia*, 2013, 54 (9): 1586–1594. DOI: 10.1111/epi.12331.
- [29] Guluma KZ, Oh H, Yu SW, et al. Effect of endovascular hypothermia on acute ischemic edema: morphometric analysis of the ICTuS trial [J]. *Neurocrit Care*, 2008, 8 (1): 42–47. DOI: 10.1007/s12028-007-9009-z.
- [30] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2016, 133 (4): 447–454. DOI: 10.1161/cir.0000000000000366.
- [31] Shao F, Li C S, Liang L R, et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrests in Beijing, China [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (11): 1411–1417. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.08.008.
- [32] 王立祥, 孟庆义, 余涛. 2016 中国心肺复苏专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (12): 1059–1079. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.002.
Wang LX, Meng QY, Yu T. 2016 National consensus on cardiopulmonary resuscitation in China [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (12): 1059–1079. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.002.
- [33] Zhang Q, Li C, Shao F, et al. Efficacy and safety of combination therapy of Shenfu Injection and Postresuscitation Bundle in patients with return of spontaneous circulation after in-hospital cardiac arrest: a randomized, assessor-blinded, controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45 (10): 1587–1595. DOI: 10.1097/ccm.0000000000002570.
- [34] 刘相圻, 曾瑞峰, 丁邦晗. 论针刺水沟改善心搏骤停患者神经功能预后的可能性 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2017, 24 (4): 337–339. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.001.
Liu XQ, Zeng RF, Ding BH. A statement of possibility of acupuncture Shuigou improves neural function prognosis in patients after cardiac arrest [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2017, 24 (4): 337–339. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.04.001.
- [35] 曾瑞峰, 钟悦嘉, 梁国荣, 等. 《2015 心肺复苏及心血管急救指南更新》热点评述及建议 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (7): 577–580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.001.
Zeng RF, Zhong YJ, Liang GR, et al. Suggestion and commentary of the hotspots of 2015 guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (7): 577–580. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.001.
- [36] 曾瑞峰, 丁邦晗, 赖芳, 等. 电针针刺足三里治疗复苏后综合征患者的临床研究 [J]. *中国中医急症*, 2018, 27 (9): 1560–1563, 1566. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.09.014.
Zeng RF, Ding BH, Lai F, et al. Clinical observation of electroacupuncture at Zusanli (ST 36) on patients with post resuscitation syndrome [J]. *J Emerg Tradit Chin Med*, 2018, 27 (9): 1560–1563, 1566. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2018.09.014.