

心脏骤停后目标温度管理专家共识

心脏骤停后目标温度管理共识专家组

通信作者: 李春盛, 100020 北京, 心肺脑复苏北京市重点实验室 首都医科大学附属

北京朝阳医院急诊科, Email: lcscyy2@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.006

Expert consensus on targeted temperature management after cardiac arrest Expert Group of Targeted Temperature Management after Cardiac Arrest

Corresponding author: Li Chunsheng, Beijing Key Laboratory of Cardiopulmonary-Cerebral Resuscitation, Emergency Department of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100020, China; Email: lcscyy2@163.com

心脏骤停 (cardiac arrest, CA) 是全世界成人死亡的主要原因之一, 每年罹患数百万人。及时有效的心肺复苏 (cardiopulmonary resuscitation, CPR) 是其唯一救治措施, 但救治成功率低, 出院存活率 <7%, 神经系统损伤是其主要致死和致残原因^[1-3]。“治疗性低温” (therapeutic hypothermia), 国内习惯称为“亚低温” (mild hypothermia) 是为了减轻患者神经系统损伤而进行诱导的轻中度低温 (32 ~ 34 °C), 是 CA 患者经过 CPR 恢复自主循环 (return of spontaneous circulation, ROSC) 后进一步脑复苏治疗的最重要环节, 也是目前唯一被临床证实能够改善患者远期预后和神经功能恢复的方法。最新一项大规模临床证据表明, 目标温度 33 °C 和 36 °C 有相似的神经功能预后^[4]。为了反映最新推荐目标温度范围的变化, 《2015 年心肺复苏和心血管急救指南》采用了“目标温度管理” (targeted temperature management, TTM) 的概念^[5]。CA 后 TTM 就是应用物理方法把体温快速降到既定目标水平, 并维持在恒定温度一段时间后缓慢恢复至基础体温, 并且避免体温反弹的过程^[5]。在国外, TTM 已经成为 CA 患者 ROSC 后的常规治疗手段, 但在国内还没有得到很好的规范应用。所以希望通过制定 CA 后 TTM 专家共识让更多的国内同行对 TTM 有更深入的认识和了解, 将 TTM 更好地应用于临床, 服务于 CA 患者。

1 TTM 的历史和现状

医学界通常将低温划分为四种, 即轻度低温 (33 ~ 35 °C)、中度低温 (28 ~ 32 °C)、深度低温 (17 ~ 27 °C) 和超深度低温 (0 ~ 16 °C)^[6]。低温应用于临床已有 200 多年历史, 常应用于颅脑手术和颅脑外伤患者。最早关于低温治疗应用于 CA 患者是在 20 世纪 50 年代, Williams 和 Sepnecr^[7]报道了 4 例 CA 患者因接受低温 (30 ~ 34 °C) 治疗而获得较好的预后。但随后的研究多以中深度低温治疗为主, 且存在严重并发症, 导致该方法的临床应用越来越少。20 世纪

80 年代开始大量动物和临床实验发现轻中度低温 (32 ~ 34 °C) 治疗也可以改善神经功能预后, 且不良反应较深度低温明显减少^[8-12]。

2002 年两项对院外 CA 患者进行轻度低温治疗的随机对照研究 (randomized controlled trial, RCT)^[13-14]报道之后, 国际复苏联络委员会在 2003 年推荐“对于初始心律是室颤的院外 CA 成年患者, ROSC 后但无意识的应该降温到 32 ~ 34 °C 并持续 12 ~ 24 h; 这样的降温也利于院内的 CA”^[15]。类似建议写入《2010 年心肺复苏和心血管急救指南》^[16]。

2010 年 Holzer^[17]在报道一例 ROSC 后仍昏迷患者进行的低温治疗中首次提出了 TTM 概念。2013 年一项对院外 CA 患者进行 TTM 的前瞻性大样本 RCT 研究发现目标温度 33 °C 和 36 °C 两组患者有相似的病死率和 180 d 神经功能预后^[4]。《2015 年心肺复苏和心血管急救指南》^[5]和协同指南一起发表的“国际复苏联络委员会高级生命支持工作组的推荐声明”^[18]建议: ROSC 后仍昏迷患者进行 TTM, 目标温度控制在 32 ~ 36 °C 之间的一个恒定值。

[推荐意见 1]: ROSC 后仍昏迷患者进行 TTM, 目标温度控制在 32 ~ 36 °C 之间的一个恒定值。

2 TTM 的保护机制

TTM 时脑和全身性的保护机制包括以下方面^[19]:

降低脑代谢: TTM 期间, 体温每降低 1 °C, 脑代谢下降 6% ~ 10%^[6]。

保护血脑屏障、减轻脑水肿: 低温可治疗脑水肿和降低颅内压。其机制可能为: 降低基质金属蛋白酶并增加基质金属蛋白酶 1 组织抑制剂的表达^[20]; 减轻或逆转细胞膜完整性的破坏和缺氧诱导的血管渗漏等, 从而抑制血管性水肿^[21]。

降低脑热稽留: 复苏后受损脑区的温度可能超过核心体温 2 ~ 4 °C。低温能降低颅内温度, 从而减轻或预防脑热

稽留现象^[6]。

改善脑对缺氧的耐受性：低温能改善缺氧的耐受性^[22]，减轻脑组织氧代谢紊乱^[23]。

抑制细胞凋亡：低温能阻断细胞凋亡以避免细胞损伤，主要影响凋亡的启动及早期阶段，如抑制天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶激活^[20]，或者减轻线粒体功能障碍，抑制线粒体释放促凋亡物质^[24]和降低线粒体膜通透性^[25]。

减轻氧化应激：低温能明显减少氧自由基的产生，且能够保护或提高内源性抗氧化机制^[24]，减少 CPR 后血中丙二醛的含量^[26]。

抑制免疫反应和炎症：缺血-再灌注后约 1 h 就可出现持续较长时间的炎症反应^[27]。低温可以抑制促炎细胞因子的释放^[28]，抑制中性粒细胞和巨噬细胞的功能，并降低白细胞数量^[6]，抑制补体激活^[29]。

抗凝效应：体温 < 35 °C 时可出现轻度的血小板数量减少和功能障碍，< 33 °C 时凝血反应的某些环节也受抑制^[30]。低温的抗凝效应虽有增加出血的风险，但也是一种神经保护机制，它可以阻止微血栓的形成^[31]。

除此之外，TTM 还可能影响离子泵和抑制兴奋性神经毒性^[6]，改善细胞内外酸中毒^[21]，影响血管活性物质分泌^[6,22]，抑制癫痫发作^[32]，影响基因表达^[33]。

[推荐意见 2]：TTM 时低温脑和全身性保护的可能机制包括降低脑代谢、保护血脑屏障、减轻脑水肿、降低脑热稽留、改善脑对缺氧的耐受性、减轻氧化应激、抑制免疫反应和炎症、抗凝效应等多方面。

3 CA 后 TTM 的适应人群

有 5 项 RCT 评估院外成人 CA 患者 TTM 的证据^[4,13-14,34-35]，1 项观察性研究评估院内成人 CA 患者^[36]，另外 4 项观察性研究评估开始是否可除颤心律的院外成人 CA 患者 TTM 的证据^[37-40]，都证明 ROSC 后给予 TTM 优于不进行温度控制。

针对一些特殊人群，文献对高龄（> 75 岁）^[41]、孕妇^[42-44]和紧急冠状动脉造影或经皮冠状动脉介入治疗^[45-46]的 CA 患者进行 TTM 有成功的案例报道，基于这些案例专家建议根据具体情况可酌情应用，以利于积累经验。

[推荐意见 3]：无论是否为心源性 CA（包括初始心律为可除颤心律或不可除颤心律的院外 CA 以及院内 CA），成人患者 ROSC 后仍然昏迷（对于指令无反应者），尽早开始 TTM。

4 TTM 的相对禁忌证

TTM 没有绝对禁忌证。

严重感染以及感染性休克是 TTM 的相对禁忌。低温损害免疫功能^[28,47]。对于感染性休克导致的 CA，给予低温治疗的效果并不明确。低温治疗导致的免疫抑制作用可能对脓毒症患者瀑布式炎症反应有一定益处，但也可能破坏清

除感染的能力而产生坏处。所以由于缺乏有益的证据和潜在加重感染的风险，对于严重脓毒症和脓毒症休克患者进行 TTM 是相对禁忌。

难以控制的出血也是 TTM 的相对禁忌。低温会导致一个轻度出血倾向，主要是影响血小板计数和功能，以及影响凝血因子和凝血级联的其他组成部分^[30,48]。要权衡出血和神经保护作用的利弊，只有存在严重且难以纠正的出血风险才是 TTM 的禁忌。

顽固性休克是 TTM 的相对禁忌，但低血压（收缩压 < 90 mmHg 或平均动脉压 < 60 mmHg（1 mmHg = 0.133 kPa））并不是禁忌。经过积极液体复苏或者血管活性药物改善血压和灌注后仍可以考虑 TTM。

[推荐意见 4]：TTM 没有绝对禁忌证。严重的感染以及感染性休克、难以控制的出血、顽固性休克是 TTM 的相对禁忌证。

5 TTM 的实施和推荐

5.1 TTM 的实施方法

临床上常用的物理降温方法有体表降温和血管内降温。既往应用的体表降温如冰帽、冰毯、腋下腹股沟放置冰袋、温水或酒精擦拭身体及风扇等不能等同于 TTM 的降温方法，但可以作为快速降温的辅助手段。因为 TTM 的本质是温度控制，以上方法使体温波动较大，降温的效果不理想，且无法快速达到和维持恒定的目标温度，更不能缓慢复温。

目前国内外常应用于 TTM 的体表降温方法如 Arctic Sun 温度管理系统，由覆盖患者部分体表的能量传递垫和水循环温度控制系统两部分组成。CA 患者需要进行 TTM 时，系统通过能量传递垫和循环冷水或温水实现精准降温和复温，以实现控制患者体温、精确达到目标温度的目的。该系统的优点是微创且操作简单，但应避开大面积烧伤、皮疹或溃疡的皮肤。血管内降温系统是通过血管内热交换装置和体外的冷却泵完成，其工作原理是将生理盐水在体外的机器中冷却，然后由一个动力泵把冷却的生理盐水注入下腔或上腔静脉内的封闭式热交换导管中，此种封闭式热交换导管有三个球囊，经过温度控制的盐水在位于深静脉的球囊导管中密闭式循环，以达到温度控制的目的。Tomte 等^[49]比较了体表和血管内降温系统的降温效果，无论快速达到目标温度的速度还是出院存活率和神经功能恢复两者之间均无显著差异。

[推荐意见 5.1]：TTM 的根本是温度控制，国内外常应用于 TTM 有体表降温和血管内低温温度管理系统。TTM 的体表降温方法，如 Arctic Sun 降温的效果理想，可快速达到和维持恒定的目标温度，缓慢复温。

5.2 TTM 的开始时间

目前关于 TTM 的开始时间结论是一致的，开始越早 TTM 效果越好。《2016 年加拿大 TTM 指南》建议最好 ROSC 后 8 h 之内开始 TTM，虽然超出 8 h 也是有益的，但

延误时间越长获益就越少^[50]。关于是否在院前复苏过程中或 ROSC 后即刻应用冷盐水 (4 ℃) 等方法开始低温治疗尚有争议。目前有 7 项院前诱导低温的 RCT, 其中 5 项研究^[51-55]对于 ROSC 患者在院前即使用冷盐水快速输液诱导低温, 1 项研究^[56]在 CPR 时即使用冷盐水快速补液, 1 项研究^[57]应用复苏中鼻内降温方法。冷盐水的使用量为 20 ~ 30 mL/kg, 最大用量不超过 2 L。

7 项 RCT 提供了中等质量的证据, 对于院外 CA 患者, 院外开始诱导的低温治疗与入院后开始的低温治疗比较, 并不显著改善患者的神经功能预后。国内一项荟萃分析研究也证实了该结论^[58]。其中一项大样本研究发现, 院前开始快速输注冷盐水诱导的低温治疗可增加患者肺水肿和再次 CA 的风险^[55]。

[推荐意见 5.2]: TTM 开始越早越好; 但对于院外 CA 患者 ROSC 后不推荐常规即刻输冷盐水低温治疗; 其他的低温治疗策略和复苏中低温治疗在院外 CPR 时的应用目前研究尚不充分, 证据不多, 有待进一步研究证实。

5.3 降温的目标温度

进行 TTM 时应应对核心温度进行实时监测。临床上可选择膀胱、食管、鼻咽, 以及经温度传感器测得的气管插管气囊和肺动脉的温度作为核心温度进行监测。观察性研究发现食管、气管插管气囊和肺动脉温度是相似的^[59]; 膀胱、鼻咽和肺动脉温度明显相关^[60]。膀胱温度监测简单易行, 临床上可作为首选。

近十多年来, 大部分临床研究把 32 ~ 34 ℃ 作为低温治疗的目标温度^[13-14, 37, 61]。近期一项有 939 例患者的 RCT 研究, 对除心搏停止外任何心律引起院外 CA 的患者在开始 CPR 时即进行降温的 33 ℃ 和 36 ℃ TTM 进行比较^[4]。这项研究提供的中等质量证据表明, 33 ℃ 和 36 ℃ 时 TTM 在 180 d 病死率 (RR 1.01; 95% CI 0.88 ~ 1.16) 和 6 个月神经功能预后 (RR 1.03; 95% CI 0.91 ~ 1.16) 方面差异无统计学意义。所以目前没有好的直接证据证明在 32 ~ 36 ℃ 之间哪个目标温度更加有效。

[推荐意见 5.3]: 对于 CA 后进行的 TTM, 核心温度应控制在 32 ~ 36 ℃ 之间一个恒定的目标温度。

5.4 目标温度的持续时间

一项观察性研究认为不同的目标温度持续时间对于神经功能预后方面差异无统计学意义, 这是一个质量非常低的临床证据^[62]。而另外一项观察性研究则表明, 持续 24 h 和 72 h 的 TTM 对于病死率和神经功能预后方面差异无统计学意义^[63], 这也是一个质量非常低的临床证据。目前几项 RCT 中目标温度的持续时间并不一致, 有 4 项 RCT 研究^[13, 64-66]目标温度的持续时间是 24 h, 也有 16 h^[34]或 28 h^[4]。而这些研究中并没有不同持续时间的直接比较。但目前 74% RCT 设定的目标温度持续时间是 24 h^[67]。因为没有充足的临床证据证明哪个目标温度持续时间是最佳的, 另外考虑到长时间低温会增加感染的风险。

[推荐意见 5.4]: 目标温度的持续时间应至少 24 h。

5.5 复温

虽然目前没有高质量的临床证据证明具体的复温速度, 临床上常把复温速度控制在 (0.25 ~ 0.5) ℃/h。一项回顾性队列研究比较复温速度 ≥ 0.5 ℃ 和 < 0.5 ℃, 两者预后方面差异无统计学意义 ($OR = 2.61$, $P = 0.08$)^[68], 但该研究的证据等级水平较低。

一项前瞻性队列研究发现, 177 例 ROSC 后低温治疗患者, 76% 出现复温后发热 (> 38 ℃), 但并没有明显增加住院病死率^[68]。一项回顾性多中心临床研究发现, 反弹的发热 > 38.7 ℃ 时会加重神经功能损伤^[69]。Nielsen 等^[4]最近一项大样本 RCT 中把复温后患者的体温控制在 37.5 ℃ 以下维持 72 h。

[推荐意见 5.5]: 复温速度应该控制在每小时 0.25 ~ 0.5 ℃, 复温以后也应该把核心体温控制在 37.5 ℃ 以下, 至少维持到复苏后 72 h。

5.6 TTM 的分期及操作注意事项

TTM 诱导期: 应尽可能快地将核心温度降至目标温度 (32 ~ 36 ℃ 之间的一个恒定温度)。这个时期的管理最重要, 需要防治低血容量、电解质紊乱和高血糖; 不断调整机械通气参数以及镇静药、胰岛素及血管活性药的剂量。

TTM 维持期: 控制核心温度不波动或轻微波动 (最大幅度 0.2 ~ 0.5 ℃), 至少 24 h 以上。该期发生不良反应的风险降低, 重点应预防长期并发症, 如院内感染和褥疮。

TTM 复温期: 复温应缓慢并可控 (速度 0.25 ~ 0.5 ℃/h)。快速复温可导致 TTM 的保护性效应部分、甚至全部丧失, 还能恶化损伤机制。复温后也应严格控制体温, 避免发热, 核心体温应控制在 37.5 ℃ 以下, 至少维持到 ROSC 后 72 h。

[推荐意见 5.6]: 关注 TTM 诱导期、维持期、复温期各时间段目标控制管理的方法, 可能出现并发症的风险等。

6 TTM 的常见不良反应和并发症

寒颤: 低温可引起寒颤, 增加氧耗和代谢率, 从而增加心肌耗氧量^[30]。镇静药、麻醉药、镁、肌松剂等药物可减轻或消除寒颤。皮肤保暖也是一种减轻寒颤的辅助方法。

代谢率、血气、葡萄糖和电解质: 低温降低代谢率, 从而使氧耗及 CO_2 产量减少, 所以机械通气参数需经常调整。低温使血红蛋白-氧解离曲线左移, 降低组织对氧的利用能力, 导致代谢性酸中毒。血气分析值是温度依赖性, 如果血样在分析之前被加温到 37 ℃, 那么低温患者的血氧分压和血二氧化碳分压将被高估, 而 pH 值被低估^[30]。为了检测精确, 血样应在患者实际体温下分析, 床旁即时测量可满足这样的要求。低温也能降低胰岛素敏感性及胰腺分泌胰岛素的量, 导致高血糖, 故需监测血糖并予强化胰岛素治疗。TTM 复温阶段由于胰岛素的敏感性恢复, 易出现低血糖。低温可引起电解质向细胞内转移, 并引起肾小

管功能障碍,导致肾脏对电解质的分泌增加,引起低镁血症、低钾血症和磷酸盐的丢失^[70];复温阶段要警惕高血钾。

循环系统:对于镇静且血容量正常的患者,低温可以降低心率并增加心肌收缩力,而心肌舒张功能轻度降低,外周血管阻力增加和心脏后负荷加重,多数患者血压会保持稳定或轻度增加^[30]。心动过缓不需要常规处理。心排血量可随心率下降而降低,但代谢率降低通常等于或超过心排血量的降低,结果是机体的能量供求关系保持不变或改善^[30]。低温能通过增加静脉回流、激活心房利尿钠肽、降低抗利尿激素和肾脏的抗利尿激素受体水平以及肾小管功能障碍而引起“冷利尿”,导致低血容量^[71]。所以进行 TTM 时应监测患者的出入量,维持液体平衡。

凝血障碍:低温能引起轻度的凝血功能障碍。轻度低温(35℃)不影响凝血,即使存在出血高风险也能安全使用。体温<35℃时可引起血小板功能障碍,血小板计数轻度降低;体温<33℃时凝血酶和纤溶酶原激活物抑制剂的合成及动力学也可能受影响^[30]。

药物清除:大多数酶介导反应的速度都是温度依赖性的,低温降低这些反应的速度,使许多常用药物的清除率降低,同时也影响了药物的效能^[6]。低温治疗的患者应充分考虑温度对药物代谢的影响,特别是血管活性药物、镇静和止痛药物。

感染的风险:低温抑制白细胞迁移和吞噬,同时也使促炎因子合成减少,从而抑制炎症反应^[30]。实际上这是低温保护性机制之一,但缺点是增加感染的风险。另外,低温引起的胰岛素抵抗和高血糖增加感染的风险;低温引起的皮下血管收缩也可增加伤口感染和褥疮感染的风险。然而,低温治疗期间感染的一些常见迹象可(发热、C-反应蛋白和白细胞计数增加)缺如或被抑制。故应严密监控患者感染的临床表现及合理应用抗生素防治感染。

[推荐意见 6]: TTM 时可能出现的上述不良反应和并发症均是可控的;在进行 TTM 时应对患者进行严密监护和积极的对症处理,尽可能避免或减少并发症和不良反应的发生。

7 总结

TTM 是目前唯一被临床证实能提高 CA-ROSC 后昏迷患者的生存率并改善神经功能预后的措施。无论是否为心源性原因导致的成人 CA,ROSC 后若仍然昏迷的患者,建议应尽早开始 TTM;目标温度控制在 32~36℃之间一个恒定值,维持至少 24 h;复温的速度应控制在每小时 0.25~0.5℃;复温后要积极预防发热的发生。

执笔:武军元(首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科)

专家组成员(按拼音顺序):曹钰 柴艳芬 陈寿权

陈玉国 陈锋 龚平 韩继媛 黄亮 蒋龙元 李春盛 李莉 李欣 林珮仪 林兆奋 刘励军 刘志 卢中秋 马岳峰 潘曙明 裴红红 彭再梅 宋维 唐子人 王瑞兰 武军元 徐峰 杨光田 尹文 曾红 詹红 张国强 张劲松 张茂 张新超 赵剡 郑亚安 朱华栋

参考文献

- [1] Shao F, Li CS, Liang LR, et al. Incidence and outcome of adult in-hospital cardiac arrest in Beijing, China [J]. Resuscitation, 2016, 102 (1): 51-56. DOI: 10. 1016/j. resuscitation. 2016. 02. 002.
- [2] Shao F, Li CS, Liang LR, 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.
- [3] Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, et al. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies [J]. Resuscitation, 2010, 81 (11): 1479-1487. DOI: 10. 1016/j. resuscitation. 2010. 08. 006.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Williams GR, Jr., Spencer FC. The clinical use of hypothermia following cardiac arrest [J]. Ann Surg, 1958, 148: 462-468.
- [8] Ginsberg MD, Sternau LL, Globus MY, et al. Therapeutic modulation of brain temperature: relevance to ischemic brain injury [J]. Cerebrovasc Brain Metab Rev, 1992, 4 (3): 189-225.
- [9] Coimbra C, Wieloch T. Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia [J]. Acta Neuropathol, 1994, 87 (4): 325-331.
- [10] Colbourne F, Sutherland G, Corbett D. Postischemic hypothermia. A critical appraisal with implications for clinical treatment [J]. Mol Neurobiol, 1997, 14 (3): 171-201. DOI: 10. 1007/BF02740655.
- [11] 唐子人, 李春盛, 彭朋, 等. 弥散加权成像技术对猪心肺复苏后亚低温治疗脑损伤的效果评价 [J]. 中华急诊医学杂志, 2014, 23 (6): 630-634. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2014. 06. 006.
Tang ZR, Li CS, Peng P, et al. To evaluate the effect of mild hypothermia on brain injury after cardiopulmonary resuscitation with diffusion weighted imaging [J]. Chin J Emerg Med, 2014, 23 (6): 630-634.
- [12] Tang ZR, Li CS, Zhao H, et al. Effects of hypothermia on brain injury assessed by magnetic resonance imaging after cardiopulmonary resuscitation in a porcine model of cardiac arrest

- [J]. Am J Emerg Med, 2013, 31 (1): 86-93. DOI: 10.1016/j.ajem. 2012. 06. 008.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] Nolan JP, Morley PT, Hoek TL, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. An advisory statement by the Advancement Life support Task Force of the International Liaison committee on Resuscitation [J]. Resuscitation, 2003, 57 (3): 231-235.
- [16] Deakin CD, Morrison LJ, Morley PT, et al. Part 8: Advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations [J]. Resuscitation, 2010, 81 (Suppl 1): e93-e174. DOI: 10.1016/j.resuscitation. 2010. 08. 027.
- [17] Holzer M. Targeted temperature management for comatose survivors of cardiac arrest [J]. N Engl J Med, 2010, 363 (13): 1256-1264. DOI: 10.1056/NEJMc1002402.
- [18] 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]. Resuscitation, 2016, 98: 97-104. DOI: 10.1016/j.resuscitation. 2015. 09. 396.
- [19] 龚平, 李春盛. 心肺复苏后的亚低温治疗 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (2): 126-128.
- Gong P, Li CS. Mild hypothermia after cardiopulmonary resuscitation [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (2): 126-128.
- [20] Liou AK, Clark RS, Henshall DC, et al. To die or not to die for neurons in ischemia, traumatic brain injury and epilepsy: a review on the stress-activated signaling pathways and apoptotic pathways [J]. Prog Neurobiol, 2003, 69 (2): 103-142.
- [21] Zhao H, Li CS, Gong P, et al. Molecular mechanisms of therapeutic hypothermia on neurological function in a swine model of cardiopulmonary resuscitation [J]. Resuscitation, 2012, 83 (7): 913-920.
- [22] Yunoki M, Nishio S, Ukita N, et al. Hypothermic preconditioning induces rapid tolerance to focal ischemic injury in the rat [J]. Exp Neurol, 2003, 181 (2): 291-300.
- [23] 王煜. 亚低温治疗对心搏骤停心肺复苏患者预后影响 [J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19 (11): 1209-1211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282. 2010. 11. 025.
- Wang Y. The effects of mild hypothermia on the patients of cardiac arrest [J]. Chin J Emerg Med, 2010, 19 (11): 1209-1211.
- [24] Gong P, Li CS, Hua R, et al. Mild hypothermia attenuates mitochondrial oxidative stress by protecting respiratory enzymes and upregulating MnSOD in a pig model of cardiac arrest [J]. PLoS One, 2012, 7 (4): e35313. DOI: 10.1371/journal.pone.0035313.
- [25] Gong P, Hua R, Zhang Y, et al. Hypothermia-induced neuroprotection is associated with reduced mitochondrial membrane permeability in a swine model of cardiac arrest [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33 (6): 928-934. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.33.
- [26] 王岚, 马国营, 王璞. 亚低温联合生脉注射液在心肺脑复苏中的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13 (4): 222-224.
- Wang L, Ma GY, Wang P. Application of mild hypothermia combined with Shengmai injection during cardiopulmonary cerebral resuscitation [J]. Chin J TCM WM Crit Car, 2006, 13 (4): 222-224.
- [27] Schmidt OI, Heyde CE, Ertel W, et al. Closed head injury--an inflammatory disease? [J]. Brain Res Brain Res Rev, 2005, 48 (2): 388-399. DOI: 10.1016/j.brainresrev. 2004. 12. 028.
- [28] Kimura A, Sakurada S, Ohkuni H, et al. Moderate hypothermia delays proinflammatory cytokine production of human peripheral blood mononuclear cells [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (7): 1499-1502.
- [29] Gong P, Zhao H, Hua R, et al. Mild hypothermia inhibits systemic and cerebral complement activation in a swine model of cardiac arrest [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2015, 35 (8): 1289-1295. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.41.
- [30] Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (3): 1101-1120. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181962ad5.
- [31] Gong P, Zhang MY, Zhao H, et al. Effect of mild hypothermia on the coagulation-fibrinolysis system and physiological anticoagulants after cardiopulmonary resuscitation in a porcine model [J]. PLoS One, 2013, 8 (6): e67476. DOI: 10.1371/journal.pone.0067476.
- [32] Corry JJ, Dhar R, Murphy T, et al. Hypothermia for refractory status epilepticus [J]. Neurocrit Care, 2008, 9 (2): 189-197. DOI: 10.1007/s12028-008-9092-9.
- [33] Schaller B, Graf R. Hypothermia and stroke: the pathophysiological background [J]. Pathophysiology, 2003, 10 (1): 7-35.
- [34] Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46 (3): 432-437. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.04.039.
- [35] Lopez-de-Sa E, Rey JR, Armada E, et al. Hypothermia in comatose survivors from out-of-hospital cardiac arrest: pilot trial comparing 2 levels of target temperature [J]. Circulation, 2012, 126 (24): 2826-2833. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136408.
- [36] Nichol G, Huszti E, Kim F, et al. Does induction of hypothermia improve outcomes after in-hospital cardiac arrest? [J]. Resuscitation, 2013, 84 (5): 620-625. DOI: 10.1016/j.resuscitation. 2012. 12. 009.

- [37] Testori C, Sterz F, Behringer W, et al. Mild therapeutic hypothermia is associated with favourable outcome in patients after cardiac arrest with non-shockable rhythms [J]. *Resuscitation*, 2011, 82 (9): 1162-1167. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.05.022.
- [38] Vaahersalo J, Hiltunen P, Tiainen M, et al. Therapeutic hypothermia after out-of-hospital cardiac arrest in Finnish intensive care units; the FINNRESUSCI study [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (5): 826-837. DOI: 10.1007/s00134-013-2868-1.
- [39] Mader TJ, Nathanson BH, Soares WE, 3rd, et al. Comparative Effectiveness of Therapeutic Hypothermia After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insight from a Large Data Registry [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2014, 4 (1): 21-31. DOI: 10.1089/ther.2013.0018.
- [40] Dumas F, Grimaldi D, Zuber B, et al. Is hypothermia after cardiac arrest effective in both shockable and nonshockable patients?: insights from a large registry [J]. *Circulation*, 2011, 123 (8): 877-886. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.987347.
- [41] Busch M, Soreide E. Should advanced age be a limiting factor in providing therapeutic hypothermia to cardiac arrest survivors? : A single-center observational study [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2011, 1 (1): 29-32. DOI: 10.1089/ther.2010.0006.
- [42] Chauhan A, Musunuru H, Donnino M, et al. The use of therapeutic hypothermia after cardiac arrest in a pregnant patient [J]. *Ann Emerg Med*, 2012, 60 (6): 786-789. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2012.06.004.
- [43] Rittenberger JC, Kelly E, Jang D, et al. Successful outcome utilizing hypothermia after cardiac arrest in pregnancy: a case report [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (4): 1354-1356. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318169ee99.
- [44] Wible EF, Kass JS, Lopez GA. A report of fetal demise during therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13 (2): 239-242. DOI: 10.1007/s12028-010-9395-5.
- [45] Dumas F, Cariou A, Manzo-Silberman S, et al. Immediate percutaneous coronary intervention is associated with better survival after out-of-hospital cardiac arrest: insights from the PROCAT (Parisian Region Out of hospital Cardiac Arrest) registry [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3 (3): 200-207. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.109.913665.
- [46] Schefold JC, Storm C, Joerres A, et al. Mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest and the risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 132 (3): 387-391. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.12.008.
- [47] Biggar WD, Bohn DJ, Kent G, et al. Neutrophil migration in vitro and in vivo during hypothermia [J]. *Infect Immun*, 1984, 46 (3): 857-859.
- [48] Valeri CR, MacGregor H, Cassidy G, et al. Effects of temperature on bleeding time and clotting time in normal male and female volunteers [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23 (4): 698-704.
- [49] Tomte O, Draegni T, Mangschau A, et al. A comparison of intravascular and surface cooling techniques in comatose cardiac arrest survivors [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39 (3): 443-449. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318206b80f.
- [50] 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.
- [51] Kim F, Olsufka M, Longstreth WT Jr., et al. Pilot randomized clinical trial of prehospital induction of mild hypothermia in out-of-hospital cardiac arrest patients with a rapid infusion of 4 degrees C normal saline [J]. *Circulation*, 2007, 115 (24): 3064-3070. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655480.
- [52] Kamarainen A, Virkkunen I, Tenhunen J, et al. Prehospital therapeutic hypothermia for comatose survivors of cardiac arrest: a randomized controlled trial [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2009, 53 (7): 900-907. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.02015.x.
- [53] Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of therapeutic hypothermia by paramedics after resuscitation from out-of-hospital ventricular fibrillation cardiac arrest: a randomized controlled trial [J]. *Circulation*, 2010, 122 (7): 737-742. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906859.
- [54] Bernard SA, Smith K, Cameron P, et al. Induction of prehospital therapeutic hypothermia after resuscitation from nonventricular fibrillation cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (3): 747-753. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182377038.
- [55] 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.
- [56] 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.
- [57] Castren M, Nordberg P, Svensson L, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling: a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness) [J]. *Circulation*, 2010, 122 (7): 729-736. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931691.
- [58] 崔英杰, 秦历杰. 心脏骤停患者院前亚低温治疗的荟萃分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24 (11): 1274-1278. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2015.11.021.
Cui YJ, Qin LJ. Meta analysis of prehospital mild hypothermia therapy in patients of cardiac arrest [J]. *Chin J Emerg Med*, 2015, 24 (11): 1274-1278.
- [59] Haugk M, Stratil P, Sterz F, et al. Temperature monitored on the cuff surface of an endotracheal tube reflects body temperature [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (7): 1569-1573. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e47a20.
- [60] Knapik P, Rychlik W, Duda D, et al. Relationship between blood, nasopharyngeal and urinary bladder temperature during intravascular cooling for therapeutic hypothermia after cardiac arrest

- [J]. Resuscitation, 2012, 83 (2): 208-212. DOI: 10. 1016/j. resuscitation. 2011. 09. 001.
- [61] Dumas F, White L, Stubbs BA, et al. Long-term prognosis following resuscitation from out of hospital cardiac arrest: role of percutaneous coronary intervention and therapeutic hypothermia [J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60 (1): 21-27. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2012. 03. 036.
- [62] Yokoyama H, Nagao K, Hase M, et al. Impact of therapeutic hypothermia in the treatment of patients with out-of-hospital cardiac arrest from the J-PULSE-HYPO study registry [J]. Circ J, 2011, 75 (5): 1063-1070.
- [63] Lee BK, Lee SJ, Jeung KW, et al. Outcome and adverse events with 72-hour cooling at 32 degrees C as compared to 24-hour cooling at 33 degrees C in comatose asphyxial arrest survivors [J]. Am J Emerg Med, 2014, 32 (4): 297-301. DOI: 10. 1016/j. ajem. 2013. 11. 046.
- [64] Arola OJ, Laitio RM, Roine RO, et al. Feasibility and cardiac safety of inhaled xenon in combination with therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 2013, 41 (9): 2116-2124. DOI: 10. 1097/CCM. 0b013e31828a4337.
- [65] Heard KJ, Peberdy MA, Sayre MR, et al. A randomized controlled trial comparing the Arctic Sun to standard cooling for induction of hypothermia after cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2010, 81 (1): 9-14. DOI: 10. 1016/j. resuscitation. 2009. 09. 015.
- [66] Pittl U, Schratter A, Desch S, et al. Invasive versus non-invasive cooling after in- and out-of-hospital cardiac arrest: a randomized trial [J]. Clin Res Cardiol, 2013, 102 (8): 607-614. DOI: 10. 1007/s00392-013-0572-3.
- [67] Xiao G, Guo Q, Shu M, et al. Safety profile and outcome of mild therapeutic hypothermia in patients following cardiac arrest: systematic review and meta-analysis [J]. Emerg Med J, 2013, 30 (2): 91-100. DOI: 10. 1136/emered-2012-201120.
- [68] Bouwes A, Robillard LB, Binnekade JM, et al. The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2012, 83 (8): 996-1000. DOI: 10. 1016/j. resuscitation. 2012. 04. 006.
- [69] Leary M, Grossestreuer AV, Iannaccone 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.
- [70] Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes AR. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury [J]. J Neurosurg, 2001, 94 (5): 697-705. DOI: 10. 3171/jns. 2001. 94. 5. 0697.
- [71] Roberts BW, Kilgannon JH, Chansky ME, et al. Therapeutic hypothermia and vasopressor dependency after cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2013, 84 (3): 331-336. DOI: 10. 1016/j. resuscitation. 2012. 07. 029.

(收稿日期: 2016-07-15)

(本文编辑: 何小军)

读者 · 作者 · 编者

World Journal of Emergency Medicine 被 ESCI 收录

2016 年 7 月 22 号收到 Web of Science 来信, World Journal of Emergency Medicine 被 Emerging Sources Citation Index (ESCI) 收录。

World Journal of Emergency Medicine 发展情况简介: World Journal of Emergency Medicine 于 2010 年由浙江大学医学院附属第二医院创办, 季刊, 报道内容为国内外急诊医学及相关学科的研究报道、最新进展、临床观察与经验总结、病例报告等。期刊网站 (<http://www.wjem.org>) 提供全文免费开放获取, 欢迎下载阅读。杂志编委会总成员数为 81 位, 国际编委比例 58%, 主要来自美国、英国、德国、新加坡、土耳其、马来西亚、韩国、印度等国家和地区。期刊国际稿源呈逐年上升趋势, 2013 年、2014 年国际稿源占总稿源的 50%; 2015、2016 年国际稿源占总稿源的 90%。期刊目前采用国际先进的在线投审稿系统——ScholarOne Manuscripts。

近年来, 期刊的国际影响力不断上升。目前已被以下国内外数据库收录: Emerging Sources Citation Index (ESCI), PubMed, Pubmed Central, Google Scholar, Chemical Abstracts, VINITI database, EBSCO, Directory, J - Gate, EMBASE and EMCare, Ulrich's Periodicals, 清华万方数据库等。