

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



扫一扫下载指南原文

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

通信作者：马青变，Email: maqingbian@medmail.com.cn; 陈文劲，Email:

drchenwenjin@icloud.com; 于学忠，Email: yxz@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.003

目标温度管理 (targeted temperature management, TTM) 是应用物理和化学 (药物) 方法把核心体温快速降到目标温度，维持目标温度一定时间后缓慢恢复至正常生理体温，并且避免体温反跳的过程。2002 年以后 TTM 逐渐成为心脏骤停复苏后昏迷患者的重要治疗策略之一，并在多种成人急危重症脑损伤救治中广泛应用。本共识建议针对不同急危重症疾病导致的脑损伤，选择目标化、个体化的体温控制管理策略。

TTM 具有保护脑神经功能的作用，其机制主要包括以下几方面：(1)降低脑代谢，降低颅内压，减轻脑水肿；(2)从起始阶段减少脑细胞凋亡和坏死；(3)减少局部乳酸的产生，减少兴奋性毒性物质的释放；(4)减轻脑组织的炎症反应和全身炎症反应；(5)减少氧自由基的产生；(6)降低血管通透性，减少渗出，抑制血管性水肿^[1]。

在国外，TTM 已被广泛应用于各种原因导致的急性脑损伤重症患者，以改善神经功能转归，而在国内尚无相关指南或共识指导 TTM 的应用。因此，中国医师协会急诊医师分会和中国医药教育协会急诊医学专业委员会组织国内相关领域专家成立了共识编写组，共同制订了《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》，旨在规范 TTM 的临床应用，并为进一步开展临床实践和相关研究提供指导意见。

1 共识制定方法

共识的制订过程包括：提出关键问题，系统收集相关文献，撰写初稿，提交共识编写组专家函审，提出修改意见。修订后召开专家讨论会，确定终稿，再次提交共识编写组专家审核定稿。共识意见的证据和推荐级别依照 GRADE 标准。证据级别分为高、中、低和极低 4 级 (表 1)。根据对共识推荐意见的证据支持级别、效益、风险、负担和费用的综合判断，推荐级别分为强 (GRADE 1+ 或 GRADE 1-) 和弱 (GRADE 2+ 或 GRADE 2-) 2 种。

表 1 GRADE 证据分级

级别	评价依据
高	进一步研究结果几乎不可能改变对现有证据的信度
中	进一步研究结果有可能改变对现有证据的信度
低	进一步研究有很大可能改变对现有证据的信度，并可能提出新的结果
极低	现有证据的信度极不确定

2 推荐建议

2.1 TTM 的适用疾病

(1) 心脏骤停复苏后昏迷

推荐意见 1.1：对于可电击心律 (即室颤或无脉性室性心动过速) 引起的院外心脏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) 患者，在经心肺复苏后自主循环恢复 (return of spontaneous circulation, ROSC) 但仍持续昏迷时，可使用 TTM 以改善神经功能转归。(高级别证据；强推荐)

推荐理由：有 7 篇 Meta 分析^[2-8] 和 3 篇系统性综述^[9-11] 对心脏骤停后 TTM 的应用进行评估，但这些临床研究并未将初始心律分为可电击心律和非可电击心律进行对照研究。两个随机对照研究证实 OHCA 患者初始心律为可电击心律时，使用 TTM 可改善存活患者的神经功能转归^[12-13]。

推荐意见 1.2：对于非可电击心律 (即心脏停搏或无脉性电活动) 引起的 OHCA 患者，在经心肺复苏后出现 ROSC 但仍持续昏迷时，可考虑使用 TTM 以改善神经功能转归。(低级别证据；弱推荐)

推荐理由：1 篇 Meta 分析^[14] 对初始心律为非可电击心律的心脏骤停患者使用 TTM 进行评估，结果发现使用 TTM 的患者院内病死率下降，但神经功能转归无显著改善。有少数几项临床研究^[15-17] 支持对非电击心律的心脏骤停患者使用 TTM；而大多数研究结果^[18-23] 显示对该人群使用 TTM 未能改善其临床转归。但由于该人群临床转归较差且

缺乏有效治疗方式,仍建议对于初始心律为非可电击心律的心脏骤停患者可以考虑使用 TTM。

推荐意见 1.3: 对于院内心脏骤停 (in-hospital cardiac arrest, IHCA) 患者,经心肺复苏 ROSC 后仍持续昏迷时,可考虑使用 TTM 以改善神经功能转归。(低级别证据;弱推荐)

推荐理由:目前尚无针对 IHCA 的 RCT 研究发表,在几项包括 IHCA 和 OHCA 患者的研究中,结果有支持 TTM^[16,24] 的,也有持中立态度的^[19,25-27]。

推荐意见 1.4: 对于心脏骤停后存活的昏迷患者 TTM 的目标温度设置为 32 ~ 36℃,以改善神经功能转归。(高级别证据;强推荐)

推荐理由:相关的临床研究提供了高质量证据,一项 RCT 研究纳入了 939 例患者,结果显示 TTM 目标温度设置为 33℃ 和 36℃ 时,两组间存活率和神经功能转归差异无统计学意义^[28]。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 成功率高于其他研究^[29],该研究也缺乏对神经功能干预前及干预过程中的细致评估。一项 Meta 分析^[2] 纳入了 6 项随机对照试验 (RCT) 研究^[12-13,28,30-32],采用不同目标温度进行 TTM,结果表明目标温度 <34℃ 的低温组比非低温组更能改善患者神经功能转归。在国内,相关的 TTM 专家共识也推荐心脏骤停后 TTM 的目标温度为 32~36℃^[33],但目前无法确定一个最理想的温度值。

(2) 创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injuries, TBI)

推荐意见 2.1: 建议对于所有颅脑外伤患者至少采用维持正常生理体温的 TTM。(低级别证据;弱推荐)

推荐理由:在一项病例对照研究中^[34],21 例重型颅脑外伤患者在 72 h 内接受维持正常生理体温的 TTM,采用血管内降温装置,目标温度为 36~36.5℃,对照组为 21 例接受传统控温治疗的颅脑外伤患者。结果显示 TTM 组核心体温及脑温较对照组控制更为平稳,平均颅内压 (intracranial pressure, ICP) 比对照组更低,且 ICP >25 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的时间比对照组更少,从而减轻继发性脑损伤。

推荐意见 2.2: 对于重型颅脑外伤 (GCS ≤ 8) 的患者,建议使用 TTM,目标温度为 32~35℃,至少维持 48 h,以改善神经功能转归及降低病死率。(低级别证据;弱推荐)

推荐理由:对于颅脑外伤患者,高热会导致病死率升高,预后不良,住 ICU 及住院时间延长^[35-40]。目前有研究证实颅脑外伤患者采用 TTM 能改善神经功能转归,降低病死率,但最佳目标温度仍有争议。2007 年美国重症脑损伤管理指南建议采用目标温度为 32~33℃ 和 33~35℃ 的 TTM

都能改善患者神经功能转归,低温维持时间超过 48 h 能降低病死率^[41]。另外有两篇系统综述^[42-43] 纳入了多篇 RCT 研究,结果显示目标温度为 32~35℃ 的 TTM 能控制 ICP 及改善神经功能转归。但有几项高质量 RCT 研究^[44-46] 结果显示,重型颅脑外伤患者采用目标温度为 32~35℃ 的 TTM 与维持正常生理体温的 TTM,在降低病死率和改善神经功能转归方面并无优势。因此,重症颅脑外伤患者 TTM 的目标温度仍需进一步研究确定。

推荐意见 2.3: 对于颅脑外伤患者,在治疗后仍有顽固性颅内高压时,建议使用 TTM 以降低 ICP,目标温度为 32~35℃。(低级别证据;弱推荐)

推荐理由:颅脑外伤后 ICP 持续升高提示预后不良,多项研究支持目标温度为 32~35℃ 时能降低 ICP^[42,47-53]。Polderman 等^[54] 的研究纳入 136 例颅脑外伤患者,其中 64 例接受巴比妥类药物和低温治疗,目标温度为 32~34℃,另外 72 例只接受巴比妥类药物治疗,结果显示联合低温治疗在降低 ICP 方面要优于仅使用巴比妥类药物,且能降低病死率。欧洲的一项随机多中心研究^[55] 纳入了 387 例颅脑外伤且 ICP 超过 20 mmHg 患者,其中 195 例采用 TTM 治疗,目标温度为 32~35℃,另外 192 例维持正常生理体温,结果显示 TTM 组患者 ICP 更容易控制。

关于重型颅脑外伤低温维持期的时间,一项纳入 215 例患者的研究表明,低温治疗 5 d 组比低温治疗 2 d 组能更好地控制 ICP,表现出更好的神经功能预后,且低温治疗 5 d 后复温比 2 d 后复温颅内出血发生率更小^[56]。

因此,建议对所有颅脑外伤患者至少采用维持正常生理体温策略,对于重度颅脑损伤患者,建议采用目标温度为 32~35℃ 的 TTM 治疗,但不建议单独为控制颅内高压而应用 TTM 治疗,不建议短程治疗,复温需谨慎,并以脑顺应性为指标指导复温和复温之后核心温度维持目标。

(3) 急性缺血性卒中、脑出血和蛛网膜下腔出血

推荐意见 3.1: 对于急性缺血性卒中、脑出血和蛛网膜下腔出血的患者,核心体温 ≥ 37.5℃,且除外感染性发热后,建议使用 TTM 治疗。(高级别证据;强推荐)

推荐意见 3.2: 对于急性缺血性卒中、脑出血和蛛网膜下腔出血的患者,出现中枢性发热时,建议使用 TTM 维持目标体温为 36.5~37.5℃。(高级别证据;强推荐)

推荐理由:发热是急性缺血性卒中、脑出血和蛛网膜下腔出血常见并发症,可能造成脑代谢增加,脑缺血损伤加重,ICP 升高等,导致患者神经功能预后不良。有 6 项 RCT 评估了低温治疗对卒中患者的疗效,目标温度为 33~35℃,结果显示低温治疗并未表现出确切疗效^[57-62]。Ntaios 等^[63] 发布的急性缺血性卒中温度管理指南纳入了 4

篇 RCT^[64-67], 结果发现急性缺血性卒中患者低体温和高热 (>38℃) 间病死率和神经功能转归差异无统计学意义。对于颅内出血的 TTM 治疗, 相关的研究证据质量较低, 但脑出血^[68-69]和蛛网膜下腔出血^[70-72]后出现发热可能提示神经功能预后不良。最近的专家共识也指出对于缺血性卒中、脑出血和蛛网膜下腔出血患者, 出现中枢性发热, 建议 TTM 维持正常生理体温^[73]。

(4) 癫痫持续状态

推荐意见 4.1: 对于难治性或超难治性癫痫 (super-refractory status epilepticus, SRSE) 持续状态, 建议尝试使用 TTM 控制癫痫发作, 目标温度为 32~35℃。(低级别证据; 弱推荐)

推荐理由: 有实验研究证实低温治疗对难治性或超难治性癫痫持续状态 (癫痫持续超过 24 h) 有抗惊厥的作用^[74-82]。有几项病例系列研究^[83-85]结果显示早期给予 TTM (目标温度为 32~35℃) 治疗 24 h 能够更好地控制癫痫发作, 降低病死率, 改善转归, 但仍需更高质量研究证实。

(5) 急性细菌性脑膜炎或脑膜脑炎

推荐意见 5.1: 对于细菌性脑膜炎或脑膜脑炎不伴颅内高压的昏迷患者, 建议维持正常生理体温以改善生存率和神经功能转归。(低级别证据; 弱推荐)

推荐理由: Saxena 等^[86]的一项回顾性研究显示中枢性神经系统感染的患者入住 ICU 后 24 h 内的体温峰值与院内病死率无关, 与正常生理体温患者相比, 发热并不增加患者死亡风险。而另一项回顾性研究^[87]显示急性细菌性脑膜炎患者若不出现发热, 其不良预后风险更高, 可能由于发热是机体感染后的一种保护机制, 发热时能抑制脑膜炎双球菌和肺炎链球菌的复制。Mourvillier 等^[88]的一项 RCT 纳入了 98 例细菌性脑膜炎患者 (GCS 评分 ≤ 8), 低温组采用 4℃ 冰盐水输注进行快速降温, 达到目标温度为 32~34℃, 并维持 48 h, 采用被动复温, 对照组维持正常体温 (37℃), 结果发现低温组患者 3 个月后的病死率更高, 神经功能预后更差, 导致该结果的原因可能是低温组比对照组更可能出现高钠血症和脓毒性休克, 具体机制仍不十分清楚。

推荐意见 5.2: 对于细菌性脑膜炎或脑膜脑炎伴颅内高压的昏迷患者, 建议使用 TTM, 目标温度为 34~36℃, 以改善患者生存率和神经功能转归。(低级别证据; 弱推荐)

推荐理由: 有研究结果显示细菌性脑膜炎伴颅内高压的昏迷患者, 采用低温治疗对降低 ICP 有积极作用^[89]。一篇病例报告报道了一例流行性脑脊髓膜炎伴颅内高压的患者, 通过 TTM 控制目标体温至 35~36℃, 可以将 ICP 降至 10~20 cmH₂O (1 cmH₂O=0.098 kPa)^[90]。另外两篇病例报告报道了病毒性脑炎伴颅内高压的患者, 通过 TTM 治疗后预后良好^[91-92]。

类似的结果多见于病例报告, 未来仍需更高质量的研究证实。

(6) 热射病 (heat stroke, HS)

推荐意见 6.1: 对于热射病患者, 建议使用 TTM, 使核心体温在 10~40 min 内迅速降至 39℃ 以下, 2 h 内降至 38.5℃ 以下。(高级别证据; 强推荐)

推荐意见 6.2: 对于热射病患者, 核心体温降至 39℃ 以下时, 若仍持续昏迷, 则建议使用 TTM, 使目标温度达到 32~34℃。(低级别证据; 弱推荐)

推荐意见 6.3: 对于热射病患者, 核心体温降至 39℃ 以下时, 若意识状态好转, 则建议使用 TTM 维持正常生理体温。(低级别证据; 弱推荐)

推荐理由: 热射病即重症中暑, 是由于暴露在高温高湿环境中导致机体核心温度迅速升高, 超过 40℃, 伴有皮肤灼热、意识障碍 (如谵妄、惊厥、昏迷) 等多器官系统损伤的严重临床综合征^[93]。目前热射病患者的核心体温控制目标尚无定论, 但相关研究表明, 迅速将核心体温降至 39℃ 以下对患者是安全的, 且能改善患者转归^[93-95]。

2.2 TTM 的实施和监测

(1) TTM 的实施方法

推荐意见 7.1: 推荐优先选择具有温度反馈调控系统的新型降温装置 (鼻腔内、体表或血管内温度调节装置) 开展 TTM 治疗。(高级别证据; 强推荐)

推荐意见 7.2: 如不具备条件, 也可选择传统全身体表降温措施 (包括水循环降温毯、空气循环降温毯、冰帽、冰袋、酒精擦浴等) 完成 TTM 治疗。(高级别证据; 强推荐)

推荐理由: 目前的推荐大多是基于心脏骤停后患者提出的。新型降温装置在低温诱导期和维持期的效果是肯定的, 与传统降温方法相比, 能提供更快速、稳定、精确的降温治疗, 以达到最优化的 TTM。但在改善病死率及神经功能预后方面, 新型降温装置是否比传统降温方式更有优势, 研究结果却不尽相同^[96-102]。

推荐意见 7.3: 对于 OHCA 后存活的昏迷患者, 不建议院前静脉输注大剂量冰盐水进行 TTM。(中等级别证据; 强推荐)

推荐理由: 静脉输注冰盐水具有低成本、易实现和降温速度快等优点。2017 年美国神经重症监护学会指南认为, 静脉输注冰盐水相较于传统方法, 降温更彻底、更精确^[103]。但有几项随机研究报道, OHCA 患者, 无论是心肺复苏期间还是 ROSC 后, 院前输注冰盐水启动 TTM 治疗不会改善转归^[104-108], 且会降低初始为可电击心律患者的 ROSC 概率^[109]。其中一项 RCT 指出院前输注大量冰盐水会增加肺水肿和 ROSC 后再次心脏骤停的风险^[104]。

推荐意见 7.4: 对于热射病患者, 可使用冷水浴、冰

袋外敷、降温毯、蒸发对流散热等体表降温,也可使用 4℃ 生理盐水血管内输注、胃肠灌洗,有条件可使用新型血管内导管降温技术。(中等级别证据;强推荐)

推荐意见 7.5: 对于热射病患者,在一般物理降温方法无效且体温持续高于 40℃ 超过 2 h,可考虑行血液净化治疗。(低级别证据;弱推荐)

推荐理由: 体温过高或高热持续时间过长是影响预后的主要因素,快速降低核心体温是治疗热射病的首要措施。降温方法主要包括传导、蒸发、对流等方式进行的物理降温,血液滤过、血管内导管降温、冰盐水胃肠灌洗等侵入性降温措施,以及药物降温等。血液滤过主要通过大量低温置换液与人体血液进行交换,清除致热源以及机体产生的炎症介质和代谢产物,从而快速有效地降低机体核心体温,尤其是脑部温度,以减少脑损伤,并有助于器官功能恢复^[93,110]。

(2) TTM 启动的时间窗

推荐意见 8.1: 心脏骤停患者建议尽可能在 ROSC 后 8 h 内开始 TTM,但超过 8 h 后应用 TTM 仍可能获益,延误时间越长获益越少。(高级别证据;强推荐)

推荐意见 8.2: 急性缺血性卒中、脑出血或颅脑外伤患者也应尽早(6~72 h)开始 TTM 治疗,或根据继发神经损伤风险确定低温治疗开始时间。(低级别证据;弱推荐)

(3) TTM 的分期

推荐意见 9.1: TTM 诱导期尽可能缩短,通常 2~4 h 将核心温度降至目标温度。(高级别证据;强推荐)

推荐意见 9.2: TTM 目标温度维持时间至少 24 h。(低级别证据;强推荐)

推荐意见 9.2.1: 对于 OHCA 患者,推荐 TTM 维持期至少 24 h。(中等级别证据;强推荐)

推荐意见 9.2.2: 对于创伤性颅脑外伤患者,推荐 TTM 的维持期至少 48 h,急性缺血性卒中患者 24~72 h,脑出血患者 8~10 d,难治性癫痫持续状态患者 3~5 d,热射病患者 24~72 h,或根据患者的病理生理状态和治疗的剂量和效果决定。(低级别证据;弱推荐)

推荐意见 9.3: TTM 复温应尽可能缓慢并精确控制,并根据疾病种类在 6~72 h 内缓慢达到生理体温。(低级别证据;弱推荐)

推荐意见 9.4: TTM 复温期,建议心脏骤停患者复温速率为 0.25~0.50℃/h,颅脑外伤患者 0.25℃/h,难治性癫痫持续状态患者 <0.5℃/4 h。(低级别证据;弱推荐)

推荐意见 9.5: TTM 复温后仍需控制核心体温在 37.5℃ 以下,至少持续 72 h。(低级别证据;弱推荐)

(4) TTM 的镇痛镇静治疗

推荐意见 10.1: 对于目标温度低于 36℃ 的重症患者,

推荐进行镇痛镇静治疗。(高级别证据;强推荐)

推荐意见 10.2: 对于维持正常体温的重症患者,是否需要使用镇痛镇静药物可视情况而定。(低级别证据;弱推荐)

推荐意见 10.3: 低温治疗时是否使用肌松药物存在明显争议,不推荐长期使用。(低级别证据;弱推荐)

(5) TTM 的监测

推荐意见 11.1: 建议 TTM 治疗的患者连续监测核心体温。(高级别证据;强推荐)

推荐意见 11.2: 基于无创、易操作和接近脑温的优势,推荐首选食管温度作为核心体温监测,其次为膀胱或直肠温度。(高级别证据;强推荐)

推荐理由: 核心体温接近脑温,核心体温监测的“金标准”是肺动脉导管温度,但有几种替代方法,按照优先顺序,替代监测方法包括食管、膀胱或直肠温度监测。食管温度是用于测定核心温度的最准确的替代方法。如果尿量低于 0.5 mL/(kg·h),膀胱温度可能是不准确的。核心温度急剧变化时,直肠测量温度可能滞后,滞后程度甚至高达 1.5℃。在 TTM 期间,腋下和鼓室测温是不准确的,不应该使用^[103,111]。

推荐意见 11.3: 对于应用 TTM 治疗且目标温度低于 36℃ 的患者,推荐进行持续脑电图监测。(低级别证据;强推荐)

推荐意见 11.4: 实施 TTM 时,尤其是低温治疗期间,对血流动力学的影响是全方位的,应对容量状态、体液分布、心脏功能、后负荷以及血管内肺水等进行动态监测评估。(低级别证据;强推荐)

(6) 寒颤的监测和处理

推荐意见 12.1: 推荐将寒颤评定标准化,基于准确性和评分可靠性,推荐使用床旁寒颤评估量表(bedside shiver assessment scale, BSAS)作为寒颤评定的工具。(中等级别证据;强推荐)

推荐理由: 寒颤是机体对低体温的代偿反应,寒颤会导致机体代谢、氧耗增加,对神经功能预后有不良影响,也是影响 TTM 疗效的重要问题,肌电图可持续客观地监测患者寒颤情况。一项研究纳入了 38 例 OHCA 复苏后存活的患者,发现 BSAS 评分与肌电图在寒颤评定方面存在关联。BSAS 评分超过 1 分与 BSAS 评分为 0 分的肌电图表现存在显著差异^[103]。尽管 BSAS 存在受主观判断影响的不足,但由于其具有通用性及可床旁快速评估的优点,目前作为寒颤评定标准已被国际广泛接受。

推荐意见 12.2: 临床医师应及时治疗寒颤,对于采用血管内低温治疗的患者,推荐非药物治疗作为寒颤控制的首选措施,主要包括体表保温装置。(低级别证据;弱推荐)

推荐理由：寒颤的非药物治疗主要包括体表保温措施，对于进行 TTM 的患者，体表保温能够显著减少寒颤，降低能耗和氧耗，主要措施包括体表被动保温（如手套、袜套、帽子和毛毯等）和主动保温（提高室温，加盖升温毯，辐射热及气道加温等）^[112-114]。血管内低温治疗时，体表保温可发挥最大作用；而体表低温治疗时，这一方法受限。

推荐意见 12.3：如果单独使用体表保温装置控制寒颤不理想，可考虑联合药物治疗，建议优先使用非镇静药物（如对乙酰氨基酚、镁剂），其次是麻醉性镇痛药和镇静药。（低级别证据；弱推荐）

推荐理由：寒颤的药物治疗主要包括对乙酰氨基酚和镁剂（降低寒颤阈值），镇静催眠药（如咪达唑仑、丙泊酚、右美托咪啶、丁螺环酮等），麻醉性镇痛药（如芬太尼、哌替啶等），神经肌肉阻滞剂等，在使用药物治疗时，需考虑到药效/药代动力学，药物不良反应及药物相互作用等。

2.3 TTM 并发症的监测和处理

推荐意见 13.1：推荐在 TTM 期间，尤其在低温治疗期间，对常见并发症进行监测，特别是对心律失常的监测，如窦性心动过缓、室性心动过速、心房颤动、心室颤动、QT 间期延长等。（高级别证据；强推荐）

推荐意见 13.2：TTM 治疗会影响药物的药动学和药效学，临床药物治疗需相应调整。（高级别证据；强推荐）

推荐意见 13.3：TTM 治疗会影响血液检测结果，临床上需考虑校正温度对化验结果的影响，包括血钾和动脉血气分析。（高级别证据；强推荐）

推荐意见 13.4：TTM 治疗期间，建议抗心律失常药物仅用于恶性或严重影响血流动力学的心律失常。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 13.5：TTM 治疗期间，建议避免使用会造成 QT 间期延长的药物。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 13.6：TTM 治疗期间，出现血流动力学不稳定时，应加强血流动力学支持和调整 TTM 目标温度。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 13.7：TTM 治疗期间出现血流动力学不稳定且经过积极治疗无效时，建议中断 TTM。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 13.8：TTM 治疗有可能导致凝血异常和血小板功能障碍，建议尝试监测血栓弹力图或凝血功能，及时发现问题并积极纠正。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 13.9：TTM 治疗的诱导和复温阶段，血钾的细胞内外分布变化很大，建议在诱导和维持阶段将血钾浓度维持于 3.0~3.5 mmol/L，避免复温期间引起高钾血症及心律失常。诱导和复温阶段，血气分析和电解质检查频

率为 2~4 h 一次。（高级别证据；强推荐）

推荐意见 14.1：TTM 治疗会造成和加重胃肠功能障碍，需严密监测，加强胃肠功能保护并调整肠内营养策略。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 14.2：建议 TTM 的低温阶段保持能量摄入达到正常生理体温下目标值的 75%，并根据患者胃肠功能状况加用肠内营养。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 14.3：TTM 治疗期间会出现血糖升高和波动，需严密监测控制，血糖控制的具体目标尚无定论，建议维持血糖范围在 6~10 mmol/L。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 14.4：TTM 治疗会增加感染性并发症风险，低温引起的炎症抑制会影响患者对感染的反应，因此建议对患者进行持续监控。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 14.5：TTM 治疗期间是否预防性使用抗菌药物，目前还存在争议。（低级别证据；弱推荐）

推荐意见 14.6：降钙素原（procalcitonin, PCT）在低温时诊断感染的临床意义尚不明确，不推荐在 TTM 期间单独使用降钙素原诊断感染。（低级别证据；强推荐）

推荐意见 14.7：TTM 治疗尤其是使用体表降温装置时，需警惕皮肤损伤等相关并发症。（低级别证据；强推荐）

推荐理由：TTM 治疗期间常见的并发症包括：心律失常（窦性心动过缓、室性心动过速、心房颤动、心室颤动），低血压，肺炎，胰腺炎，胃肠动力不足，血小板减少，凝血时间延长，应激性高血糖，低蛋白血症，电解质异常（低钾血症、低钠血症、低镁血症、低磷血症），下肢深静脉血栓，皮肤损伤等并发症。因此，需加强监测，如实时监测生理学指标（心率、心律、血压、脉搏血氧饱和度、核心体温、寒颤、颅内压等），间断监测实验室指标（血常规、血气分析、肝肾功能、电解质、心肌酶、脂肪酶、淀粉酶、凝血功能等）和辅助检查指标（心电图、胸片、下肢深静脉超声等）^[103-114]。

2.4 预后的评估

推荐意见 15.1：建议使用脑功能分级量表（cerebral performance category, CPC）评估心脏骤停后存活患者的神经功能预后（在 1 个月和 6 个月后）。（高级别证据；强推荐）

推荐意见 15.2：建议使用格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma scale, GCS）、Barthel 指数、改良 RANKIN 量表和美国国立卫生研究院卒中量表（national institutes of health stroke scale, NIHSS）评估神经重症患者神经功能预后（在 1 个月和 6 个月后）。（高级别证据；强推荐）

推荐意见 15.3：建议随访患者近期（≤ 1 个月）病死率和远期（≥ 3 个月）病死率。（低级别证据；强推荐）

推荐意见 15.4：建议动态监测血神经元特异性烯醇化酶（neuron-specific enolase, NSE）、S100β 蛋白、脑电图、

脑血流图、头颅 CT/MR 等综合评估患者神经功能预后和治疗反应性。(低级别证据;弱推荐)

推荐理由:常用的评估预后的指标包括近期(出院时或1个月内)病死率、远期(3~12个月)病死率、GCS评分、Barthel指数、改良RANKIN量表和CPC评分等。Huntgeburth等^[115]的研究证实,OHCA接受低温治疗的患者中,入院第2天NSE较第1天增长 $\geq 4.3 \mu\text{g/L}$ 提示神经预后不良的敏感度为80%,特异度为100%。因此,NSE水平的动态变化较其绝对值价值更大。Stammet等^[116]的研究入组了75例心脏骤停后接受低温治疗的患者,随访发现神经功能恢复良好的患者S100 β 蛋白水平低于神经功能恢复较差者。

3 结语

作为干预手段之一,TTM对于减少和控制急性脑损伤患者的继发性神经损伤具有潜在价值,但不应单独强调温度,TTM治疗应结合其他治疗如血流动力学监测和镇痛镇静。在临床实践中,需制定个体化的TTM方案,并实时全面监控安全性和有效性。TTM的临床应用前景广阔,但实施过程中仍有许多问题,本共识部分推荐意见的证据级别较低,对于特定患者的TTM应针对“是否应该采用TTM”及“目标温度范围”等关键性问题,在我国开展大规模、多中心、前瞻性、随机对照试验,提高证据等级,从而更好地指导临床实践。

执笔人:付源伟、马青变、陈文劲

专家组成员(按姓名拼音顺序):白建文、柴湘平、柴艳芬、陈晓辉、陈玉国、邓医宇、邓跃林、丁宁、杜兰芳、方向明、高艳霞、葛洪霞、龚平、郭树彬、郭伟、郭治国、韩继媛、怀伟、何小军、洪江、洪玉才、花嵘、黄亮、黄英姿、蒋龙元、兰超、李姝、李硕、李文放、李小刚、梁子敬、林兆奋、刘晓亮、卢中秋、陆一鸣、陆远强、吕传柱、吕菁君、马岳峰、孟庆义、聂时南、潘曙明、裴红红、钱欣、秦海东、秦历杰、施小燕、宋凤卿、宋维、宋振举、孙同文、唐建国、唐子人、田英平、万智、王彤、王弋、王振杰、魏捷、吴彩军、谢苗荣、熊辉、徐峰(山东齐鲁医院)、徐峰(苏州大学附属第一医院)、杨志洲、尹文、于学忠、余涛、曾红科、詹红、张国强、张泓、张劲松、张文武、赵斌、赵丽、赵荆、郑康、郑亚安、周光居、周启棣、周荣斌、朱海燕、朱华栋、朱建军、朱长举

参 考 文 献

[1] Cariou A, Payen JF, Asehnoune K, et al. Targeted temperature

management in the ICU: guidelines from a French expert panel [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1):70. DOI: 10.1186/s13613-017-0294-1.

[2] 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.

[3] Nielsen N, Friberg H, Gluud C, et al. Hypothermia after cardiac arrest should be further evaluated—a systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Int J Cardiol, 2011, 151(3):333-341. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.06.008.

[4] Wang X, Lin Q, Zhao S, et al. Therapeutic benefits of mild hypothermia in patients successfully resuscitated from cardiac arrest: A meta-analysis [J]. World J Emerg Med, 2013, 4(4):260-265. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2013.04.003.

[5] Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients[J]. CJEM, 2006, 8(5): 329-337. DOI:10.1017/s1481803500013981.

[6] Arrich J, Holzer M, Havel C, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, (9):CD004128. DOI: 10.1002/14651858.CD004128.pub3.

[7] Arrich J, Holzer M, Herkner H, et al. Hypothermia for neuroprotection in adults after cardiopulmonary resuscitation[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (4):CD004128. DOI: 10.1002/14651858.CD004128.pub2.

[8] Walters JH, Morley PT, Nolan JP. The role of hypothermia in post-cardiac arrest patients with return of spontaneous circulation: a systematic review [J]. Resuscitation, 2011, 82(5):508-516. DOI:10.1016/j.resuscitation.2011.01.021.

[9] Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries[J]. Lancet, 2008, 371(9628):1955-1969. DOI:10.1016/s0140-6736(08)60837-5.

[10] Sagalyn E, Band RA, Gaieski DF, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest in clinical practice: review and compilation of recent experiences [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (7 Suppl):S223-226. DOI:10.1097/CCM.0b013e3181aa5c7c.

[11] Maznyczka AM, Gershlick AH. Therapeutic hypothermia in patients with out-of-hospital arrest [J]. Heart, 2015, 101(16):1265-1271. DOI:10.1136/heartjnl-2014-307411.

[12] 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.

[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] Kim YM, Yim HW, Jeong SH, et al. Does therapeutic hypothermia benefit adult cardiac arrest patients presenting with non-shockable initial rhythms?: A systematic review and meta-analysis of

- randomized and non-randomized studies[J]. *Resuscitation*, 2012, 83(2): 188-196. DOI:10.1016/j.resuscitation.2011.07.031.
- [15] Wang CJ, Yang SH, Lee CH, et al. Therapeutic hypothermia application vs standard support care in post resuscitated out-of-hospital cardiac arrest patients [J]. *Am J Emerg Med*, 2013, 31(2):319-325. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.08.024.
- [16] Lundbye JB, Rai M, Ramu B, et al. Therapeutic hypothermia is associated with improved neurologic outcome and survival in cardiac arrest survivors of non-shockable rhythms [J]. *Resuscitation*, 2012, 83(2):202-207. DOI:10.1016/j.resuscitation.2011.08.005.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Storm C, Nee J, Roser M, et al. Mild hypothermia treatment in patients resuscitated from non-shockable cardiac arrest[J]. *Emerg Med J*, 2012, 29(2): 100-103. DOI:10.1136/emj.2010.105171.
- [20] Gräsner JT, Meybohm P, Caliebe A, et al. Postresuscitation care with mild therapeutic hypothermia and coronary intervention after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation: a prospective registry analysis [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1):R61. DOI: 10.1186/cc10035.
- [21] 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.
- [22] Pfeifer R, Jung C, Purle S, et al. Survival does not improve when therapeutic hypothermia is added to post-cardiac arrest care [J]. *Resuscitation*, 2011, 82(9):1168-1173. DOI:10.1016/j.resuscitation.2011.05.024.
- [23] 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.
- [24] Holzer M, Müllner M, Sterz F, et al. Efficacy and safety of endovascular cooling after cardiac arrest: cohort study and Bayesian approach [J]. *Stroke*, 2006, 37(7):1792-1797. DOI:10.1161/01.STR.0000227265.52763.16.
- [25] Kory P, Fukunaga M, Mathew JP, et al. Outcomes of mild therapeutic hypothermia after in-hospital cardiac arrest [J]. *Neurocrit Care*, 2012, 16(3):406-412. DOI: 10.1007/s12028-011-9664-y.
- [26] European Resuscitation Council Hypothermia After Cardiac Arrest Registry Study Group. Clinical application of mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(4):1041-1047. DOI: 10.1097/01.CCM.0000259383.48324.35.
- [27] Rittenberger JC, Guyette FX, Tisherman SA, et al. Outcomes of a hospital-wide plan to improve care of comatose survivors of cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2008, 79(2):198-204. DOI:10.1016/j.resuscitation.2008.08.014.
- [28] Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, et al. Targeted temperature management at 33 °C versus 36 °C after cardiac arrest [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(23):2197-2206. DOI: 10.1056/NEJMoa1310519.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] Hachimi-Idrissi S, Corne L, Ebinger G, et al. Mild hypothermia induced by a helmet device: a clinical feasibility study[J]. *Resuscitation*, 2001, 51(3):275-281. DOI:10.1016/S0300-9572(01)00412-9.
- [32] 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.
- [33] 心脏骤停后目标温度管理共识专家组. 心脏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.
- [34] Puccio AM, Fischer MR, Jankowitz BT, et al. Induced normothermia attenuates intracranial hypertension and reduces fever burden after severe traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2009, 11(1):82-87. DOI: 10.1007/s12028-009-9213-0.
- [35] Greer DM, Funk SE, Reaven NL, et al. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury: a comprehensive meta-analysis [J]. *Stroke*, 2008, 39(11):3029-3035. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.521583.
- [36] Li J, Jiang JY. Chinese head trauma data bank: effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(1): 96-100. DOI:10.1089/neu.2011.1753.
- [37] Jiang JY, Gao GY, Li WP, et al. Early indicators of prognosis in 846 cases of severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2002, 19(7): 869-874. DOI:10.1089/08977150260190456.
- [38] Bao L, Chen D, Ding L, et al. Fever burden is an independent predictor for prognosis of traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90956. DOI:10.1371/journal.pone.0090956.
- [39] Stocchetti N, Rossi S, Zanier E, et al. Pyrexia in head-injured patients admitted to intensive care [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(11):1555-1562. DOI:10.1007/s00134-002-1513-1.
- [40] Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, et al. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(7):1489-1495. DOI: 10.1097/01.ccm.0000129484.61912.84

- [41] Brain Trauma Foundation. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 1(6):1-106. DOI:10.1089/neu.2007.9996.
- [42] Sadaka F, Veremakis C. Therapeutic hypothermia for the management of intracranial hypertension in severe traumatic brain injury: a systematic review [J]. *Brain Inj*, 2012, 26(7/8):899-908. DOI: 10.3109/02699052.2012.661120.
- [43] Crossley S, Reid J, McLatchie R, et al. A systematic review of therapeutic hypothermia for adult patients following traumatic brain injury [J]. *Crit Care*, 2014, 18(2):R75. DOI: 10.1186/cc13835.
- [44] Maekawa T, Yamashita S, Nagao S, et al. 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(7):422-429. DOI: 10.1089/neu.2013.3197.
- [45] Clifton GL, Valadka A, Zygun D, et al. Very early hypothermia induction in patients with severe brain injury (the National Acute Brain Injury Study: Hypothermia II): a randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(2):131-139. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70300-8.
- [46] Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2403-2412. DOI:10.1056/nejmoa1507581.
- [47] Jiang JY, Yu MK, Zhu C. Effect of long-term mild hypothermia therapy in patients with severe traumatic brain injury: 1-year follow-up review of 87 cases [J]. *J Neurosurg*, 2000, 93(4):546-549. DOI: 10.3171/jns.2000.93.4.0546.
- [48] Qiu WS, Liu WG, Shen H, et al. Therapeutic effect of mild hypothermia on severe traumatic head injury [J]. *Chin J Traumatol*, 2005, 8(1):27-32.
- [49] Qiu WS, Shen H, Zhang Y, et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury[J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(10):995-1000. DOI:10.1016/j.jocn.2006.02.027.
- [50] Qiu W, Zhang Y, Sheng H, et al. Effects of therapeutic mild hypothermia on patients with severe traumatic brain injury after craniotomy [J]. *J Crit Care*, 2007, 22(3):229-235. DOI: 10.1016/j.jcrc.2006.06.011.
- [51] Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury [J]. *J Crit Care*, 2011, 26(3):311-315. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.08.014.
- [52] Zhi D, Zhang S, Lin X. Study on therapeutic mechanism and clinical effect of mild hypothermia in patients with severe head injury [J]. *Surg Neurol*, 2003, 59(5):381-385. DOI:10.1016/S0090-3019(03)00148-4.
- [53] Shiozaki T, Sugimoto H, Taneda M, et al. Effect of mild hypothermia on uncontrollable intracranial hypertension after severe head injury [J]. *J Neurosurg*, 1993, 79(3):363-368. DOI: 10.3171/jns.1993.79.3.0363.
- [54] Polderman KH, Tjong Tjin Joe R, Peerdeman SM, et al. Effects of therapeutic hypothermia on intracranial pressure and outcome in patients with severe head injury [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(11):1563-1573. DOI:10.1007/s00134-002-1511-3.
- [55] Andrews PJD, Sinclair HL, Rodriguez A, et al. Hypothermia for intracranial hypertension after traumatic brain injury[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25): 2403-2412. DOI:10.1056/nejmoa1507581.
- [56] Jiang JY, Xu W, Li WP, et al. Effect of long-term mild hypothermia or short-term mild hypothermia on outcome of patients with severe traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2006, 26(6): 771-776. DOI:10.1038/sj.jcbfm.9600253.
- [57] Piironen K, Tiainen M, Mustanoja S, et al. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 486-491. DOI:10.1161/strokeaha.113.003180.
- [58] Bi M, Ma QL, Zhang SY, et al. Local mild hypothermia with thrombolysis for acute ischemic stroke within a 6-h window[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113(9):768-773. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.08.010.
- [59] De Georgia MA, Krieger DW, Abou-Chebl A, et al. Cooling for Acute Ischemic Brain Damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling [J]. *Neurology*, 2004, 63(2):312-317. DOI:10.1212/01.WNL.0000129840.66938.75.
- [60] Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, et al. Intravenous Thrombolysis Plus Hypothermia for Acute Treatment of Ischemic Stroke (ICTuS-L): Final Results [J]. *Stroke*, 2010, 41(10):2265-2270. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592295.
- [61] Ovesen C, Brizzi M, Pott FC, et al. Feasibility of endovascular and surface cooling strategies in acute stroke [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2013, 127(6):399-405. DOI: 10.1111/ane.12059.
- [62] Els T, Oehm E, Voigt S, et al. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(1/2):79-85. DOI: 10.1159/000090007.
- [63] Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(6):941-949. DOI: 10.1111/ijs.12579.
- [64] Dippel DWJ, van Breda EJ, van Gemert HMA, et al. Effect of paracetamol (acetaminophen) on body temperature in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32(7): 1607-1612. DOI:10.1161/01.str.32.7.1607.
- [65] van Breda EJ, van der Worp B, van Gemert M, et al. PISA. The effect of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen on body temperature in acute stroke: Protocol for a phase II double-blind randomised placebo-controlled trial [ISRCTN98608690][J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2002, 2: 7. DOI:10.1186/1471-2261-2-7.
- [66] Kasner SE, Wein T, Piriyawat P, et al. Acetaminophen for altering

- body temperature in acute stroke: a randomized clinical trial [J]. *Stroke*, 2002, 33(1):130-135. DOI:10.1161/hs0102.101477.
- [67] den Hertog HM, van der Worp HB, van Gemert HM, et al. The Paracetamol (Acetaminophen) In Stroke (PAIS) trial: a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase III trial [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(5):415-416. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70051-1.
- [68] Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, et al. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage [J]. *Neurology*, 2000, 54(2):354-361. DOI:10.1212/WNL.54.2.354.
- [69] Leira R, Dávalos A, Silva Y, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage Predictors and associated factors [J]. *Neurology*, 2004, 63(3):461-467. DOI: 10.1212/01.WNL.0000133204.81153.AC.
- [70] Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: Relationship to vasospasm and outcome[J]. *Neurology*, 2001, 56(10): 1299-1304. DOI:10.1212/wnl.56.10.1299.
- [71] Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(3):617-623. DOI:10.1097/01.CCM.0000201903.46435.35.
- [72] Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurology*, 2007, 68(13):1013-1019. DOI: 10.1212/01.wnl.0000258543.45879.f5.
- [73] Andrews PJD, Verma V, Healy M, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: consensus recommendations [J]. *Br J Anaesth*, 2018, 121(4):768-775. DOI: 10.1016/j.bja.2018.06.018.
- [74] Liu Z, Gatt A, Mikati M, et al. Effect of temperature on kainic acid-induced seizures [J]. *Brain Res*, 1993, 631(1):51-58. DOI:10.1016/0006-8993(93)91185-U.
- [75] Jiang W, Duong TM, de Lanerolle NC. The neuropathology of hyperthermic seizures in the rat [J]. *Epilepsia*, 2010, 40(1):5-19. DOI:10.1111/j.1528-1157.1999.tb01982.x.
- [76] Yu L, Zhou Y, Chen W, et al. Mild hypothermia pretreatment protects against pilocarpine-induced status epilepticus and neuronal apoptosis in immature rats [J]. *Neuropathology*, 2011, 31(2):144-151. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01155.x.
- [77] Lundgren J, Smith ML, Blennow G, et al. Hyperthermia aggravates and hypothermia ameliorates epileptic brain damage[J]. *Exp Brain Res*, 1994, 99(1):43-55. DOI:10.1007/BF00241411.
- [78] Wang Y, Liu PP, Li LY, et al. Hypothermia reduces brain edema, spontaneous recurrent seizure attack, and learning memory deficits in the kainic acid treated rats[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2011, 17(5): 271-280. DOI:10.1111/j.1755-5949.2010.00168.x.
- [79] Zhou YF, Wang Y, Shao XM, et al. Effects of hypothermia on brain injury induced by status epilepticus[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2012, 17(1):1882-1890. DOI:10.2741/4025.
- [80] Maeda T, Hashizume K, Tanaka T. Effect of hypothermia on kainic acid-induced limbic seizures: an electroencephalographic and 14C-deoxyglucose autoradiographic study[J]. *Brain Res*, 1999, 818(2):228-235. DOI:10.1016/S0006-8993(98)01269-4.
- [81] Schmitt F C, Buchheim K, Meierkord H, et al. Anticonvulsant properties of hypothermia in experimental status epilepticus [J]. *Neurobiol Dis*, 2006, 23(3):689-696. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.05.008.
- [82] Kowski AB, Kanaan H, Schmitt FC, et al. Deep hypothermia terminates status epilepticus--an experimental study [J]. *Brain Res*, 2012, 1446(2):119-126. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.01.022.
- [83] 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.
- [84] Ren GP, Su YY, Tian F, et al. Early Hypothermia for refractory status epilepticus [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128(12):1679-1682. DOI: 10.4103/0366-6999.158378.
- [85] Bennett AE, Hoesch RE, DeWitt LD, et al. Therapeutic hypothermia for status epilepticus: A report, historical perspective, and review[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 126: 103-109. DOI:10.1016/j.clineuro.2014.08.032.
- [86] Saxena M, Young P, Pilcher D, et al. Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(5):823-832. DOI: 10.1007/s00134-015-3676-6.
- [87] Fernandes D, Gonçalves-Pereira J, Janeiro S, et al. Acute bacterial meningitis in the intensive care unit and risk factors for adverse clinical outcomes: Retrospective study[J]. *J Crit Care*, 2013, 29(3):347-350. DOI:10.1016/j.jcrc.2013.12.001.
- [88] Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2013, 310(20):2174-2183. DOI: 10.1001/jama.2013.280506.
- [89] Kutleša M, Lepur D, Baršić B. Therapeutic hypothermia for adult community-acquired bacterial meningitis: Historical control study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2014, 123: 181-186. DOI:10.1016/j.clineuro.2014.05.018.
- [90] Cuthbertson BH, Dickson R, MacKenzie A. Intracranial pressure measurement, induced hypothermia and barbiturate coma in meningitis associated with intractable raised intracranial pressure[J]. *Anaesthesia*, 2004, 59(9): 908-911. DOI:10.1111/j.1365-2044.2004.03748.x.
- [91] Kutleša M, Baršić B. Therapeutic hypothermia for severe adult Herpes simplex virus encephalitis[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2012, 124(23/24): 855-858. DOI:10.1007/s00508-012-0302-2.
- [92] Kutleša M, Baršić B, Lepur D. Therapeutic hypothermia for adult viral meningoencephalitis [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15(1):151-155. DOI: 10.1007/s12028-010-9500-9.

- [93] 全军重症医学专业委员会. 热射病规范化诊断与治疗专家共识(草案)[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(1):1-7. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2015.01.01.
- [94] Lee EJ, Lee SW, Park JS, et al. Successful treatment of severe heat stroke with selective therapeutic hypothermia using an automated surface cooling device[J]. Resuscitation, 2013, 84(6): e77-78. DOI:10.1016/j.resuscitation.2013.02.024.
- [95] Hifumi T, Kondo Y, Shimizu K, et al. Heat stroke [J]. J Intensive Care, 2018, 6(1):30. DOI: 10.1186/s40560-018-0298-4.
- [96] Deye N, Cariou A, Girardie P, et al. Response to letter regarding article, "endovascular versus external targeted temperature management for patients with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized, controlled study" [J]. Circulation, 2016, 133(8):e413-414. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019996.
- [97] Rana M, W Schröder J, Saygili E, et al. Comparative evaluation of the usability of 2 different methods to perform mild hypothermia in patients with out-of-hospital cardiac arrest [J]. Int J Cardiol, 2011, 152(3):321-326. DOI:10.1016/j.ijcard.2010.07.026.
- [98] Hoedemaekers CW, Ezzahti M, Gerritsen A, et al. Comparison of cooling methods to induce and maintain normo- and hypothermia in intensive care unit patients: a prospective intervention study [J]. Crit Care, 2007, 11(4):R91. DOI:10.1186/cc6104.
- [99] Feuchtl A, Gockel B, Lawrenz T, et al. Endovascular cooling improves neurological short-term outcome after prehospital cardiac arrest [J]. Intensivmedizin Und Notfallmedizin, 2007, 44(1):37-42. DOI:10.1007/s00390-007-0740-7.
- [100] Flemming K, Simonis G, Ziegs E, et al. Comparison of external and intravascular cooling to induce hypothermia in patients after CPR [J]. Ger Med Sci, 2006, 4:Doc04.
- [101] Ferreira I, Schutte M, Oosterloo E, et al. Therapeutic mild hypothermia improves outcome after out-of-hospital cardiac arrest [J]. Neth Heart J, 2009, 17(10):378-384. DOI: 10.1007/BF03086288.
- [102] Gillies MA, Pratt R, Whiteley C, et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: A retrospective comparison of surface and endovascular cooling techniques[J]. Resuscitation, 2010, 81(9): 1117-1122. DOI:10.1016/j.resuscitation.2010.05.001.
- [103] Madden LK, Hill M, May TL, et al. The implementation of targeted temperature management: an evidence-based guideline from the neurocritical care society[J]. Neurocrit Care, 2017, 27(3): 468-487. DOI:10.1007/s12028-017-0469-5.
- [104] 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.
- [105] 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.
- [106] Bernard S A, 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.
- [107] 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.
- [108] 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.
- [109] Bernard SA, Smith K, Finn J, et al. Induction of therapeutic hypothermia during out-of-hospital cardiac arrest using a rapid infusion of cold saline: the rinse trial (rapid infusion of cold normal saline) [J]. Circulation, 2016, 134(11):797-805. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.
- [110] 赵佳佳, 宋青. 热射病快速降温研究进展 [J]. 解放军医学杂志, 2014, 39(10):838-842. DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.2014.10.17.
- [111] Coppler PJ, Marill KA, Okonkwo DO, et al. Concordance of brain and core temperature in comatose patients after cardiac arrest[J]. Ther Hypothermia Temp Manag, 2016, 6(4): 194-197. DOI:10.1089/ther.2016.0010.
- [112] May T, Seder DB, Fraser GL, et al. Association of the bedside shivering assessment scale and derived EMG power during therapeutic hypothermia in survivors of cardiac arrest[J]. Resuscitation, 2011, 82(8): 1100-1103. DOI:10.1016/j.resuscitation.2011.03.037.
- [113] Badjatia N, Strongilis E, Prescutti M, et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation[J]. Crit Care Med, 2009, 37(6):1893-1897. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819fffd3.
- [114] 中华医学会神经病学分会神经重症协作组. 神经重症低温治疗中国专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6):453-458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.004.
- [115] Huntgeburth M, Adler C, Rosenkranz S, et al. Changes in neuron-specific enolase are more suitable than its absolute serum levels for the prediction of neurologic outcome in hypothermia-treated patients with out-of-hospital cardiac arrest [J]. Neurocrit Care, 2014, 20(3):358-366. DOI: 10.1007/s12028-013-9848-8.
- [116] Stammet P, Wagner DR, Gilson G, et al. Modeling serum level of s100 β and bispectral index to predict outcome after cardiac arrest [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(9):851-858. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.039.

(收稿日期: 2019-01-30)

(本文编辑: 郑辛甜)