·综述·

亚低温治疗在心肺脑复苏中的应用与研究进展

袁伟 李春盛

100020 北京，首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科，北京市心肺脑复苏重点实验室
通讯作者：李春盛，Email：lcscyyy@163.com
DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.023

【摘要】 脑复苏是高级心肺脑复苏（CPCR）中的关键目标。保护心搏骤停（CA）后的脑功能，对于提高患者生存率和出院存活率有着至关重要的意义。亚低温治疗是目前唯一可能改善 CA 患者复苏后神经功能的有效方法，2010 年心肺复苏（CPR）和心血管急救指南已明确推荐亚低温治疗作为成功复苏后昏迷患者的治疗策略之一。尽管目前已有多种实施亚低温的方法，但各有长短，选择上仍存有大量争议，需要进一步研究探讨。现通过对亚低温治疗的作用机制、亚低温治疗不同阶段可能发生的并发症以及亚低温的临床应用，如亚低温治疗前评估、治疗方案选择、降温方法等方面进行总结分析，为临床亚低温治疗提供指导。

【关键词】 心搏骤停； 心肺脑复苏； 亚低温； 神经系统预后

基金项目：北京市科技计划项目（BZ20370）

Application and research progress of mild hypothermia in cardiopulmonary cerebral resuscitation *Yuan Wei, Li Chunsheng*

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

【**Abstract**】 The cerebral resuscitation is the most important aim in advanced cardiopulmonary cerebral resuscitation (CPCR). Cerebral function protection after cardiac arrest (CA) is important to improve survival rates including those after the discharge. Therapeutic mild hypothermia maybe the only method that can improve neurological function of patients following resuscitation after CA, which was recommended as one of treatment strategies for unconscious patients after successful resuscitation in 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Although there are many cooling methods of inducing hypothermia, each has some advantages or shortcomings. There were many controversies on the choice, which need further research. We make a summary and analysis about the mechanism of therapeutic mild hypothermia, the possible complications at different stages and the clinical application of mild hypothermia, such as the evaluation before therapeutic mild hypothermia and the choice of hypothermia protocol and cooling methods, to provide guidance for clinical mild hypothermia therapy.

【**Key words**】 Cardiac arrest; Cardiopulmonary cerebral resuscitation; Mild hypothermia; Neurological outcome
Fund program: Science and Technology Program of Beijing, China (BZ20370)

据统计，美国每年约有 25 万人发生院外心搏骤停（OHCA），而出院存活率仅有 6%[1]；在英国心搏骤停（CA）复苏成功的患者中，每年仅有 1/20 可以康复出院[2]；在中国，每年约有 54 万人发生心源性猝死，出院存活率仅为 1.4%～14.0%[3]。有研究发现，影响 CA 患者出院存活率的关键因素是严重的神经功能损伤[4-5]。因此，传统的心肺复苏（CPR）概念如今已被更为全面的心肺脑复苏（CPCR）所取代。根据 2010 年美国心脏协会（AHA）CPR 指南的建议，脑复苏是 CPCR 中的关键目标[6]。保护 CA 后的脑功能，对于提高患者院内存活率和出院存活率都有着至关重要的意义。有研究显示，持续 12～24 h 的亚低温（32～34 ℃）治疗可提高 CA 患者的存活率并改善神经功能[7-8]，现已被 AHA 推荐使用。而临床中存在诸多的亚低温治疗方法，如全身亚低温，包括降温毯、通过外周静脉注入低温生理盐水[9-11]等；局部亚低温，包括冰帽降温、硬膜下腔注入低温生理盐水、冰袋降温等[12]。现将亚低温治疗在 CPCR 中的研究进展与临床应用进行综述。

1 亚低温的作用机制

在亚低温应用早期，其作用机制仅被理解为通过降低机体代谢率，减少脑细胞氧耗和糖耗起到治疗作用，体温每降低 1 ℃，可使脑代谢率降低 5%～8%，因此被称为“人工冬眠”[13-15]。但经过长时间的研究发现，亚低温能改善复苏后的神经功能不仅是由于上述原因，还可通过多种复杂机制的综合作用而发挥疗效[16-17]。充分理解亚低温的多种作用机制对于达到理想的治疗目标、减少并发症有着重要意义。

1.1 亚低温治疗减少神经细胞凋亡：伴随 CA 患者复苏后的缺血/再灌注（I/R），脑细胞出现坏死，细胞功能部分或全部改变[16-17]；亚低温能够减少细胞凋亡通路，避免导致细胞凋亡的损伤[7,18]。国内研究发现，亚低温可以通过抑制脑缺血后天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3（caspase-3）mRNA 转录，抑制脑组织中细胞凋亡诱导因子、Fas 凋亡基因表达[19]及蛋白激酶 C 裂解、胞质细胞色素 C 释放和 caspase-3 的裂解[20]，从而减少神经细胞的凋亡。

1.2 亚低温治疗改善 I/R 后脑组织的能量代谢：亚低温能

阻断 I/R 中对脑组织有害、破坏性的病理进程。缺血使脑细胞供氧中断，迅速减少细胞内高能代谢物，如三磷酸腺苷（ATP）等，使细胞能量代谢由有氧代谢转为无氧酵解，细胞内无机磷酸盐、乳酸、氢离子和钙离子水平明显升高[21-22]。如果在 CA 引发的神经兴奋早期实施亚低温治疗，就能阻断或逆转神经功能恶化的病理进程。亚低温能显著降低 I/R 后脑组织中的乳酸水平，促进脑细胞对葡萄糖的利用[17]。亚低温预处理能降低体外培养环境下 I/R 后谷氨酸对大鼠大脑皮质神经细胞的损伤[23]。再灌注期或之后诱导低温可促进 ATP 的储存，改善脑代谢率，减少毒性产物的蓄积[17]。

1.3 亚低温治疗减轻 I/R 后脑组织的炎症反应：各种原因所致脑损伤在 I/R 后 1 h 内都会发生特殊的炎症反应。星型胶质细胞、小神经胶质细胞、内皮细胞等可大量分泌肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和白细胞介素-2（IL-2）等促炎因子，这些促炎因子水平于再灌注后 1 h 明显升高，并可持续 5 d[24]。这种改变刺激了免疫系统，使激活的白细胞通过血脑屏障在脑组织中大量蓄积，同时产生大量的自由基[25]，这些自由基决定了细胞是进入调亡进程还是保留功能。实验证明，虽然亚低温治疗不能完全阻断自由基的生成，但能够明显减少它们的产生与蓄积[26]；亚低温还可降低脂多糖刺激下的巨噬细胞 Toll 样受体 4（TLR4）mRNA 的转录水平，进而使炎症平衡向抗炎方向发展[27]。另外，I/R 引发的免疫反应虽然有害，却能够延迟细胞的坏死（超过 1 h），为诱导低温赢得充足的时间[28]。

1.4 亚低温治疗保护脑损伤后的血脑屏障：亚低温治疗可以降低再灌注时血管的通透性，保护血脑屏障，减轻脑水肿。更重要的是，诱导低温减少了脑损伤后血管内血红蛋白的渗漏[28-29]，降低了颅内压，从而提高生存率，改善神经功能[30]。

1.5 亚低温治疗对凝血系统的影响：实验表明，CA 及复苏过程均可能导致凝血活性增加，在脑组织和心脏组织生成纤维蛋白，形成微血管内血栓。亚低温能够影响血小板的数量、功能与凝血系统的级联反应，诱发轻微出血倾向[31]；这种抗凝作用可以减少 CA 后中枢神经系统和心血管系统的微血管内血栓的形成[17,32]。

1.6 亚低温治疗有助于改善脑缺血后的血流紊乱：当脑缺血发生后，局部组织与大脑之间的血流平衡被打破，轻度增加的血栓素 A_2（TXA_2）可引起血管收缩、血栓形成，并导致受损脑组织的血流灌注不足。研究表明，亚低温能够影响内皮素、TXA_2、前列腺素 E_2（PGE_2）的生成，进而纠正血流平衡的紊乱[33]。

2 亚低温治疗的并发症

虽然亚低温对 CA 患者复苏后神经功能具有重要的保护作用，但同时也会引起全身生理改变，包括影响循环系统、呼吸系统和凝血系统的功能，以及多种酶的活性[16]。尽管这种改变是生理性的，但对于重症患者应加以重视。因此，在实施亚低温治疗时，应尽量避免低温对全身的影响或者对并发症给予及时恰当的处理。在亚低温治疗的 3 个阶段，即诱导低温、维持低温和复温阶段中都有不同的并发症[17]。

2.1 诱导低温阶段：在达到目标温度前，可能发生电解质紊乱、糖代谢异常等并发症。这些短期并发症常引起患者状态的不稳定，需要针对性的治疗。例如，在诱导低温时联合多种方法降温，如体表降温结合静脉滴注低温液体，迅速降低患者体温，以求减少并发症。当体温达到约 33.5 ℃时，患者会停止或大幅减少寒战，状态趋于稳定[17]。同时，在诱导低温阶段需要频繁调整通气参数，改变麻醉药物的剂量，减少低温对呼吸系统的影响[34-35]。另外，诱导低温时对患者内环境的调整也极为重要，Kim 等[36]发现，亚低温治疗时患者达到目标血糖的时间与出院时神经功能的恢复显著相关，4 h 内达到目标血糖可以获得更好的生存率和神经系统预后。

2.2 维持低温阶段：在维持低温阶段，电解质紊乱的风险会逐渐减小，肺炎、伤口感染和褥疮成为更重要的问题，需要密切监控，及时发现并给予恰当处理，才能使治疗得以有效维持。

2.3 复温阶段：复温方式包括主动方式和被动方式。被动方式是指移除降温因素（如冰袋、冷却液）后，患者自动恢复体温。在复温阶段，无论何种方式，复温速率都不应超过 0.25 ℃/h[16-17]，缓慢、可控地复温可以减少电解质从细胞内向细胞外的转移，复温过快可导致细胞凋亡进程的重启[37-41]，引起复苏性休克、反跳性高颅压等并发症，加重神经损伤。

3 亚低温的临床应用

3.1 亚低温治疗前的评估：CA 复苏成功后，在实施亚低温治疗前 15 min 需要对患者进行全面评估，其中包括：心肺功能状态必须稳定；保持平均动脉压（MAP）>75 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa），必要时可使用血管加压素，动脉血氧饱和度（SaO_2）保持在>0.98；对患者进行初始神经功能检查，如瞳孔、角膜反射、眼脑反射、强烈刺激后的自主反应以及格拉斯哥昏迷评分（GCS）；监控重要生命体征和体温；为使患者放松，可以使用麻醉药和肌松剂，如咪达唑仑、丙泊酚等[42-49]。

3.2 亚低温治疗方案的选择：复苏后亚低温的实施方案各国有所不同。澳大利亚的医疗机构建议在自主循环恢复（ROSC）后 2 h 内将核心温度降至 33 ℃，并维持 12 h[8]。在欧洲则推荐在复苏后 4 h 内将核心温度降至 32～34 ℃，并维持 24 h[50]。

3.2.1 降温时间窗：关于复苏后开始降温的时间目前尚无统一定论，临床上大多选择在 ROSC 后 30 min～6 h 以内开始降温[17]。但也有学者通过实验研究发现，在 CA 期间 ROSC 前开始降温组的存活率和神经功能恢复率明显高于 ROSC 后开始降温组[51]。国内也有研究支持这一结果，分别在复苏同时或 ROSC 后使用颅脑降温治疗仪进行亚低温治疗，前者的脑复苏成功率更高[52]。但韩国最近的临床研究发现，虽然 OHCA 患者的神经功能恢复结果与亚低温治疗有显著相关性，但院外 ROSC 患者治疗是神经功能预后却较院内 ROSC 患者更差[53]。

3.2.2 目标温度：2012 年西班牙学者应用不同目标温度对 CA 患者进行治疗，研究发现 32 ℃较 34 ℃能更明显地改善 CA 患者的预后[54]。但在 2013 年，瑞典 Nielsen 等[44]将 ROSC 后无意识患者的目标温度分别设定在 33 ℃和 36 ℃，结果发现两组 180 d 病死率差异无统计学意义，神经功能评分（CPC）和改良 Rankin 量表（mRS）评分大致相同，但 33 ℃组严重不良事件发生率有增多趋势。2015 年后续的临床研究进一步证实了这一结果，通过电话随访对患者进行简单神经状况检查和老年认知能力下降的知情者问卷调查发现，治疗温度 33 ℃和 36 ℃两组患者认知能力基本相同[55]。由此可见，亚低温治疗的最佳目标温度仍有待探索。

3.2.3 治疗持续时间：由于已有的实验研究所用模型不同，模拟疾病种类也有差异，因此最佳治疗持续时间说法不一。Ohta 等[56]研究发现，持续 4 h 的亚低温治疗对大脑中动脉闭塞小鼠可起到最明显的脑保护作用。而国内学者通过研究不同亚低温维持时间对大鼠脑缺血后脑损伤的影响发现，亚低温治疗持续 1 h 以上对脑组织保护效果更佳[57]。虽然也有国家推荐进行长达数天的亚低温治疗，但公认低温持续时间过长，并发症发生率也会增加。目前国际上推荐对 ROSC 后患者进行 12～24 h 的持续亚低温治疗[58]。

3.3 亚低温治疗的降温方法

3.3.1 体表降温：目前临床上常用的方法有降温毯、冷水浸泡以及局部使用冰袋、冰帽等。其中应用较多的是冰毯降温仪，4～12 h 即可达到目标温度，降温速率可达 2.9 ℃/h，具有降温效果好、温度控制方便等优点[59-60]，但其缺点是热交换效率低，核心体温下降速度慢，达到治疗温度所需时间长。而且，体表降温受接触面积影响，难以维持稳定的温度，目前仅作为亚低温治疗的辅助方法。

3.3.2 低温液体静脉灌注降温：通过静脉灌注大量 4 ℃冰生理盐水或乳酸林格液是一种快速、廉价的 CA 后低温疗法[61-62]。该方法为条件有限的院前 CPR 环境提供了低温治疗的可能，其有效性已经动物实验证实[60]。但最近的临床研究显示，院前对 CA 患者实施冷晶体液灌注对神经功能恢复并无益处，并且由于大量液体灌注，可导致肺水肿发生风险明显上升[63]。

3.3.3 血管内降温：血管内热交换降温具有降温速度快、准确维持既定温度、波动性小以及复温速度容易控制等特点[64]。美国 Alsius 公司生产的 Cool Gard™ 系列血管内降温仪在国内临床上已广泛使用，该设备采用一根尖端带有 3 个球囊的导管，通常放置于患者的静脉系统，利用低温生理盐水在球囊内产生的涡流带走中央静脉血中的热量，从而降低机体的核心温度[65-66]。但血管通路建立相对费时，难以在院外急救环境中实施，而且在降温过程中易出现肌肉颤动，影响呼吸功能及降温效果。

3.3.4 使用体外膜肺或体外循环设备降温：体外膜肺或体外循环系统包括血管内导管、血泵以及能够快速、准确降低核心温度的热交换系统。然而，这套系统造价昂贵、并需要由受过培训的经验丰富的专家操作；而且在实施这种方法时，患者在连接设备前需要接受充分的抗凝治疗，在急诊科、重症监护中使用较少[16]。

3.3.5 体腔降温：可以用于降温治疗的体腔有鼻腔、胃腔、膀胱、腹腔等。腹腔冷灌注法是采用封闭套针插入腹腔，向腹腔内灌注 10 ℃林格液 2 L，5 min 后利用重力排出[67]。这种方法虽然降温迅速，但常易导致致命性的腹腔感染。发明于 2008 年的鼻咽部喷射制冷诱导低温技术目前讨论较多，这套设备包括 1 根一次性的鼻导管、1 个控制单元、1 个包含 2 L 冷却剂的水槽以及 1 个氧仓。经鼻孔将鼻导管放置在鼻腔底部，向鼻腔内喷射氧气与冷却剂的混合物[16]，能够有效降低脑实质温度，并减少全身并发症，但不适用于颅骨骨折的患者。

3.3.6 其他方法：近期研究发现，通过静脉注射神经降压肽能够在数分钟内快速诱导产生低温，且不需要麻醉药物辅助；在 24 h 后，随着神经降压肽在体内的清除，核心温度不需要借助外界热量即可升高。遗憾的是，这种药物对于人类的安全性还未得到证实[68]。向肺中缓慢注射大量冷却的全氟化碳，并给予适当的氧供与通气，可以快速降低温度，但目前仅应用于动物实验[16,18]。

4 结 论

亚低温治疗是目前唯一可能改善 CA 患者复苏后神经功能的有效方法，2010 年 CPR 和心血管急救指南已明确将亚低温治疗作为成功复苏后昏迷患者的推荐治疗策略之一，但关于降温方法的选择与实施治疗方案的具体细节，仍需大量的动物实验与临床观察去探讨。

参考文献

[1] Deckard ME, Ebright PR. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: What, why, who, and how [J]. Am Nur Today, 2011, 6 (7): 23-28.

[2] Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, et al. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology [J]. Heart, 2003, 89 (8): 839-842. DOI: 10.1136/heart.89.8.839.

[3] Eckstein M, Stratton SJ, Chan LS. Cardiac Arrest Resuscitation Evaluation in Los Angeles: CARE-LA [J]. Ann Emerg Med, 2005, 45 (5): 504-509. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2004.11.024.

[4] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2010, 121 (7): e46-215. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.

[5] Laver S, Farrow C, Turner D, et al. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest [J]. Intensive Care Med, 2004, 30 (11): 2126-2128. DOI: 10.1007/s00134-004-2425-z.

[6] 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 Suppl 3): S768-786. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971002.

[7] 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.

[8] 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.

[9] Baumgardner JE, Baranov D, Smith DS, et al. The effectiveness of rapidly infused intravenous fluids for inducing moderate

hypothermia in neurosurgical patients [J]. Anesth Analg, 1999, 89 (1): 163–169. DOI: 10.1097/00000539–199907000–00029.
[10] Bernard S, Buist M, Monteiro O, et al. Induced hypothermia using large volume, ice–cold intravenous fluid in comatose survivors of out–of–hospital cardiac arrest: a preliminary report [J]. Resuscitation, 2003, 56 (1): 9–13. DOI: 10.1016/S0300–9572(02)00276–9.
[11] Kim F, Olsufka M, Carlbom D, et al. Pilot study of rapid infusion of 2 L of 4 degrees C normal saline for induction of mild hypothermia in hospitalized, comatose survivors of out–of–hospital cardiac arrest [J]. Circulation, 2005, 112 (5): 715–719. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.544528.
[12] Noguchi Y, Nishio S, Kawauchi M, et al. A new method of inducing selective brain hypothermia with saline perfusion into the subdural space: effects on transient cerebral ischemia in cats [J]. Acta Med Okayama, 2002, 56 (6): 279–286.
[13] Behringer W, Arrich J, Holzer M, et al. Out–of–hospital therapeutic hypothermia in cardiac arrest victims [J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009, 17: 52. DOI: 10.1186/1757–7241–17–52.
[14] Shinada T, Hata N, Kobayashi N, et al. Efficacy of therapeutic hypothermia for neurological salvage in patients with cardiogenic sudden cardiac arrest: the importance of prehospital return of spontaneous circulation [J]. J Nippon Med Sch, 2013, 80 (4): 287–295. DOI: 10.1272/jnms.80.287.
[15] Derwall M, Fries M, Rossaint R. Sudden cardiac death: Role of therapeutic hypothermia [J]. Cardiopulm Pathophysiol, 2012, 16 (2): 202–211.
[16] Soleimanpour H, Rahmani F, Safari S, et al. Hypothermia after cardiac arrest as a novel approach to increase survival in cardiopulmonary cerebral resuscitation: a review [J]. Iran Red Crescent Med J, 2014, 16 (7): e17497. DOI: 10.5812/ircmj.17497.
[17] Behringer W, Holzer M, Bernard S, et al. Prevention of post–resuscitation neurologic dysfunction and injury by the use of therapeutic mild hypothermia [M]//Paradis NA, Halperin HR, Kern KB, et al. Cardiac Arrest. Cambridge: Cambridge University Press, 2007: 848–884.
[18] Skinner WH. Induced hypothermia can limit brain damage after heart attack [EB/OL]. (2012–04–09) [2015–09–29].
[19] Haugk M, Testori C, Sterz F, et al. Relationship between time to target temperature and outcome in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. Crit Care, 2011, 15 (2): R101. DOI: 10.1186/cc10116.
[20] 刘洁 , 刘安雷 , 刘业成 , 等 . 亚低温对复苏后大鼠脑细胞凋亡相关因子的影响 [J]. 协和医学杂志 , 2013, 4 (3): 269–274. DOI: 10.3969/j.issn.1674–9081.2013.03.010.
Liu J, Liu AL, Liu YC, et al. Effect of Mild Hypothermia on the Apoptosis–related Factors in Rats after Resuscitation [J]. Med J Peking Union Med Coll Hosp, 2013, 4 (3): 269–274. DOI: 10.3969/j.issn.1674–9081.2013.03.010.
[21] Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee [J]. Circulation, 2008, 117 (4): e25–146. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998.
[22] Mahmoodpoor A, Soleimanpour H, Hamishehkar H. Multi organ failure following intravenous gasoline for suicide: a case report [J]. Acta Med Iran, 2012, 50 (12): 846–848.
[23] 薄丰山 , 王迪芬 , 刘文悦 , 等 . 亚低温预处理对谷氨酸诱导原代大鼠皮质神经细胞损伤的保护作用 [J]. 中华危重病急救医学 , 2014, 26 (4): 264–268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.04.013.
Bo FS, Wang DF, Liu WY, et al. The protective effect of mild hypothermia pretreatment against injury to primary cultured cortical neurons induced of rat by glutamate [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (4): 264–268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.04.013.
[24] 赵明亮 , 杨细平 , 田竺 , 等 . 亚低温联合依达拉奉对重型颅脑创伤患者脑脊液肿瘤坏死因子 – α 及白细胞介素 –6 表达的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志 , 2014, 21 (4): 258–261. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2014.04.08.
Zhao ML, Yang XP, Tian Z, et al. Effects of mild hypothermia combined with edaravone on expressions of tumor necrosis factor– α and interleukin–6 in cerebrospinal fluid of patients with severe traumatic brain injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (4): 258–261. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2014.04.08.
[25] Zoerner F, Wiklund L, Miclescu A, et al. Therapeutic hypothermia activates the endothelin and nitric oxide systems after cardiac arrest in a pig model of cardiopulmonary resuscitation [J]. PLoS One, 2013, 8 (5): e64792. DOI: 10.1371/journal.pone.0064792.
[26] Felberg RA, Krieger DW, Chuang R, et al. Hypothermia after cardiac arrest: feasibility and safety of an external cooling protocol [J]. Circulation, 2001, 104 (15): 1799–1804. DOI: 10.1161/hc4001.097037.
[27] 汪首振 , 汤展宏 , 胡军涛 , 等 . 亚低温对脂多糖诱导巨噬细胞 Toll 样受体 4 mRNA 转录及炎症平衡的影响 [J]. 中华危重病急救医学 , 2014, 26 (2): 84–88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.02.006.
Wang SZ, Tang ZH, Hu JT, et al. Impact of hypothermia on Toll–like receptor 4 mRNA transcription and inflammatory balance of macrophage induced by lipopolysaccharide [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (2): 84–88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095–4352.2014.02.006.
[28] Kochanek PM, Drabek T, Tisherman SA. Therapeutic hypothermia: the Safar vision [J]. J Neurotrauma, 2009, 26 (3): 417–420. DOI: 10.1089/neu.2008.0612.
[29] Zeiner A, Holzer M, Sterz F, et al. Mild resuscitative hypothermia to improve neurological outcome after cardiac arrest. A clinical feasibility trial. Hypothermia After Cardiac Arrest (HACA) Study Group [J]. Stroke, 2000, 31 (1): 86–94. DOI: 10.1161/01.STR.31.1.86.
[30] Soleimanpour H, Rahmani F, Golzari SE, et al. Main complications of mild induced hypothermia after cardiac arrest: a review article [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2014, 6 (1): 1–8. DOI: 10.5681/jcvtr.2014.001.
[31] 梁晋 , 祝捷 , 李建国 , 等 . 亚低温对重型颅脑损伤患者凝血功能及预后的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志 , 2014, 21 (1): 18–21. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2014.01.005.
Liang J, Zhu J, Li JG, et al. The effects of mild–hypothermia therapy on coagulation and prognosis in patients with severe traumatic brain injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (1): 18–21. DOI: 10.3969/j.issn.1008–9691.2014.01.005.
[32] Zhou J, Empey PE, Bies RR, et al. Cardiac arrest and therapeutic hypothermia decrease isoform–specific cytochrome P450 drug metabolism [J]. Drug Metab Dispos, 2011, 39 (12): 2209–2218. DOI: 10.1124/dmd.111.040642.
[33] Holzer M, Behringer W. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2005, 18 (2): 163–168. DOI: 10.1097/01.aco.0000162835.33474.a9.
[34] Suh GJ, Kwon WY, Kim KS, et al. Prolonged therapeutic hypothermia is more effective in attenuating brain apoptosis in a Swine cardiac arrest model [J]. Crit Care Med, 2014, 42 (2): e132–142. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a668e4.
[35] Green RS, Howes D. Hypothermic modulation of anoxic brain injury in adult survivors of cardiac arrest: a review of the literature and an algorithm for emergency physicians [J]. CJEM, 2005, 7 (1): 42–47. DOI: 10.1017/S1481803500012926.
[36] Kim SH, Park KN, Choi SP, et al. Time to reach target glucose level and outcome after cardiac arrest patients treated with therapeutic hypothermia [J]. J Crit Care, 2015, 30 (6): 1204–1209. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.08.011.
[37] Wass CT, White RD, Schroeder DR, et al. Therapeutic hypothermia for out–of–hospital ventricular fibrillation survivors: a feasibility study comparing time to achieve target core temperature using conventional conductive cooling versus combined conductive plus pericranial convective cooling [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27 (2): 288–291. DOI: 10.1053/j.jvca.2012.11.026.
[38] Cushman L, Warren ML, Livesay S. Bringing research to the bedside: the role of induced hypothermia in cardiac arrest [J]. Crit Care Nurs Q, 2007, 30 (2): 143–153. DOI: 10.1097/01.CNQ.0000264257.75252.41.
[39] 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.
[40] Soleimanpour H, Gholipouri C, Golzari SEJ, et al. Capnography in the emergency department [J]. Emerg Med, 2012, 2 (9): e123. DOI:

10.4172/2165-7548.1000e123.
[41] Ali B, Zafari AM. Advances in the acute management of cardiac arrest [J]. Emerg Med Pract, 2008, 10 (9): 1-16.
[42] Zaki A. Hypothermia therapy; the last chance! [J]. HMJ, 2012, 6 (1): 7-10.
[43] Granja C, Ferreira P, Ribeiro O, et al. Improved survival with therapeutic hypothermia after cardiac arrest with cold saline and surfacing cooling: keep it simple [J]. Emerg Med Int, 2011, 2011 : 395813. DOI: 10.1155/2011/395813.
[44] 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.
[45] 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.
[46] Peberdy MA, Donnino MW, Callaway CW, et al. Impact of percutaneous coronary intervention performance reporting on cardiac resuscitation centers: a scientific statement from the American Heart Association [J]. Circulation, 2013, 128 (7): 762-773. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182a15cd2.
[47] Kontos MC, Ornato JP, Kurz MC, et al. Prevalence of troponin elevations in patients with cardiac arrest and implications for assessing quality of care in hypothermia centers [J]. Am J Cardiol, 2013, 112 (7): 933-937. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.05.024.
[48] Deye N, Arrich J, Cariou A. To cool or not to cool non-shockable cardiac arrest patients: it is time for randomized controlled trials [J]. Intensive Care Med, 2013, 39 (5): 966-969. DOI: 10.1007/s00134-013-2877-0.
[49] Greer DM. Unexpected good recovery in a comatose post-cardiac arrest patient with poor prognostic features [J]. Resuscitation, 2013, 84 (6): e81-82. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.02.011.
[50] Nielsen N, Wise MP, Walden AP, et al. Defining the optimal target temperature following cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 2012, 40 (11): 3118; author reply 3118-3119. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31826566de.
[51] Nozari A, Safar P, Stezoski SW, et al. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation [J]. Circulation, 2006, 113 (23): 2690-2696. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613349.
[52] 罗明慧 , 欧阳茴香 , 周珍玉 , 等 . 颅脑降温仪在心肺脑复苏中的应用时机及护理 [J]. 齐鲁护理杂志 , 2011, 17 (18): 3-4. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2011.18.002.
Luo MH, Ouyang HX, Zhou ZY, et al. Application timing of the instrument for lowing cerebral temperature in cardiopulmonary-cerebral resuscitation and nursing care [J]. J Qilu Nurs, 2011, 17 (18): 3-4. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7256.2011.18.002.
[53] Bae KS, Shin SD, Ro YS, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on good neurological recovery after out-of-hospital cardiac arrest according to location of return of spontaneous circulation: a nationwide observational study [J]. Resuscitation, 2015, 89 : 129-136. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2015.01.024.
[54] 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.
[55] Cronberg T, Lilja G, Horn J, et al. Neurologic function and health-related quality of life in patients following targeted temperature management at 33 ℃ vs 36 ℃ after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial [J]. JAMA Neurol, 2015, 72 (6): 634-641. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.0169.
[56] Ohta H, Terao Y, Shintani Y, et al. Therapeutic time window of post-ischemic mild hypothermia and the gene expression associated with the neuroprotection in rat focal cerebral ischemia [J]. Neurosci Res, 2007, 57 (3): 424-433. DOI: 10.1016/j.neures.2006.12.002.
[57] 方瑗 , 张洪 , 梅元武 , 等 . 亚低温持续不同时间对缺血脑组织中氨基酸和单胺类递质含量的影响 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志 , 2004, 11 (4): 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2004.04.009.
Fang Y, Zhang H, Mei YW, et al. Duration of mild brain hypothermia on the changes of amino acid and monoamine neurotransmitter in brain regions after cerebral ischemia/reperfusion in rats [J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2004, 11 (4): 213-216. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2004.04.009.
[58] 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. DOI: 10.1016/S0300-9572(03)00184-9.
[59] Horan M, Ichiba S, Firmin RK, et al. A pilot investigation of mild hypothermia in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. J Pediatr, 2004, 144 (3): 301-308. DOI: 10.1016/j.jpeds.2003.11.034.
[60] 李宏飞 , 李颖 , 何万民 , 等 . 心肺复苏后早期注射冰盐水的有效性和安全性临床评价 [J]. 中华危重病急救医学 , 2014, 26 (10): 710-713. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.006.
Li HF, Li Y, He WM, et al. Efficacy and safety of early rapid infusion of icy normal saline in patients after cardiopulmonary resuscitation [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (10): 710-713. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.10.006.
[61] 马明远 , 张云海 , 黄国敏 , 等 . 一种新型低温静脉输液装置的设计与研究 [J]. 中华危重病急救医学 , 2016, 28 (1): 76-79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.015.
Ma MY, Zhang YH, Huang GM, et al. Design and study of a new device for low temperature intravenous infusion [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (1): 76-79. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.01.015.
[62] Dixon SR, Whitbourn RJ, Dae MW, et al. Induction of mild systemic hypothermia with endovascular cooling during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40 (11): 1928-1934. DOI:
[63] Nielsen N, Friberg H. Temperature management after cardiac arrest [J]. Curr Opin Crit Care, 2015, 21 (3): 202-208. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000203.
[64] 毛成洁 , 刘励军 . 亚低温在心肺脑复苏中的应用 [J]. 国际脑血管病杂志 , 2006, 14 (2): 124-127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2006.02.011.
Mao CJ, Liu LJ. Application of mild hypothermia in cardio-pulmonary-cerebral resuscitation [J]. Int J Cerebrovasc Dis, 2006, 14 (2): 124-127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2006.02.011.
[65] Al-Senani FM, Graffagnino C, Grotta JC, et al. A prospective, multicenter pilot study to evaluate the feasibility and safety of using the CoolGard System and Icy catheter following cardiac arrest [J]. Resuscitation, 2004, 62 (2): 143-150. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2004.02.016.
[66] de Waard MC, Biermann H, Brinckman SL, et al. Automated peritoneal lavage: an extremely rapid and safe way to induce hypothermia in post-resuscitation patients [J]. Crit Care, 2013, 17 (1): R31. DOI: 10.1186/cc12518.
[67] Safar P, Behringer W, Böttiger BW, et al. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (4 Suppl): S140-144. DOI: 10.1097/00003246-200204001-00004.
[68] Katz LM, Young A, Frank JE, et al. Neurotensin-induced hypothermia improves neurologic outcome after hypoxic-ischemia [J]. Crit Care Med, 2004, 32 (3): 806-810. DOI: 10.1097/01.CCM.0000114998.00860.FD.

（收稿日期：2016-09-29）
（本文编辑：保健媛，李银平）