

解读美国神经重症学会目标温度管理 实施循证指南

齐猛 陈文劲 鲍月红 徐跃峤 王宁

100053 北京,首都医科大学宣武医院神经外科

通讯作者:王宁,Email:ningjing_wd@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.003

【摘要】 目标温度管理(TTM)常在神经重症中用于减少继发性神经损伤并改善预后,美国神经重症学会招募专家就其实施过程中的临床问题制定了循证指南,旨在帮助神经重症医师使用 TTM。解读该指南,为读者深入理解 TTM 的实施提供帮助,从而有利于 TTM 的规范化实施以及 TTM 实施过程中具体问题的解决。

【关键词】 目标温度管理; 实施指南; 控制性正常体温; 治疗性低温; 发热治疗; 寒颤; 并发症
基金项目:北京市科技计划项目(Z151100004015095)

An interpretation of an evidence-based guideline from the American Neuro-critical Care Society about the implementation of targeted temperature management Qi Meng, Chen Wenjin, Bao Yuehong, Xu Yueqiao, Wang Ning

Department of Neurosurgery, Capital Medical University Xuanwu Hospital, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wang Ning, Email: ningjing_wd@163.com

【Abstract】 Objective Targeted temperature management (TTM) is often used in neuro-critical care to minimize secondary neurologic injury and improve outcomes. Evidence-based implementation guideline of TTM was generated from clinical questions relevant to TTM implementation for neuro-critical care by experts recruited by the American Neuro-critical Care Society. Interpretation of this guideline would help the readers to understand the implementation of TTM, bring benefits to standardization of TTM application, and contribute to the solving of specific issues related to TTM implementation.

【Key words】 Targeted temperature management; Implementation guideline; Controlled normothermia; Therapeutic hypothermia; Fever treatment; Shivering; Complication

Fund program: Beijing Municipal Science and Technology Project of China (Z151100004015095)

目标温度管理(TTM)包括治疗性低温(TH)、控制性正常体温和发热治疗,在神经重症中常用于减少继发性神经损伤并改善预后。目前新生儿缺血缺氧性脑病(HIE)和院外心脏停搏(OHCA)的证据最支持应用 TTM,在缺血性卒中、创伤性脑损伤(TBI)和颅内出血患者中也有应用。美国神经重症学会招募神经重症专家、护理专家和药物治疗专家组成委员会,使用 GRADE 系统(推荐分级的评价、制定与评估系统),设置了 16 个与 TTM 相关的临床问题,并运用人群-干预-对照-结局(PICO)格式,在图书馆员的协助下,对 PubMed、CINAHL PLUS、Embase、Cochrane 和 Joanna Briggs 循证实践数据库进行了全面的文献检索(截至 2017 年 3 月),基于对接近真实效果的效果估计可信度,将证据的质量分为高、中、低和非常低。在考虑了证据质量、相对风险和获益、患者价值和偏好以及资源配置后,根据该系统评价,就 TTM 的实施提出了建议,制定了 TTM 实施指南^[1]。该指南对某一干预的支持或反对分为强推荐(推荐,对多数患者的推荐措施,在多数情况下作为治疗策略)、条件性推荐(建议,在临床机构允许的情况下可进一步考虑,并在作为治疗策略前仔细评估)以及良好实践声明(考虑到整体获益或损害后有较高的确定性作为临床指导,但缺乏已发表的证据支持),旨在帮助神经重症医师使用 TTM;该指南并不意欲提供 TTM

有关临床适应证的指导,因此对卒中、心脏停搏(CA)、HIE 和 TBI 等患者应用 TTM 时,应查阅针对上述特定疾病的特定指南,且该指南未涉及在手术治疗中应用 TTM。我们将剖析解读该指南的部分内容,为读者深入理解 TTM 的实施提供帮助,从而有利于 TTM 的规范化实施以及有助于 TTM 实施过程中具体问题的解决。

1 TTM 的启动时机和持续时程

TTM 可作为预防性措施启动于继发性神经损伤出现之前,也可作为反应性措施在其他治疗措施无效后启动。既往没有针对治疗性低温的预防性和反应性的直接对比研究结果,但针对控制性正常体温的对比研究结果显示,TTM 可降低发热负荷或颅内压(ICP)负荷^[2-5],而感染等并发症发生率及神经预后无明显差异,对于重症加强治疗病房(ICU)住院时间和机械通气时间的结果则并不一致。因此,由于 TTM 对住院时间、ICP 负荷和神经功能结果的影响证据尚不明确,该指南未对 TTM 的启动时机(预防性或治疗性)作出推荐,但对常规处理后仍发热的患者,该指南推荐应用控制性正常体温以降低发热负荷(强推荐,中质量证据)。该指南建议对 OHCA 患者低温治疗至少持续 24 h(条件性推荐,中质量证据);对于严重 TBI 患者,若以 ICP 控制为目标,建议更长时程的 TTM(条件性推荐,低质量证据)。Jiang 等^[6]研

究显示,重度 TBI 患者持续 5 d 的 TTM 较持续 2 d TTM 的功能预后改善显著;而对于 HIE 新生儿,基于安全性考虑则反对超过 72 h 和低于 32 °C 的低温治疗(条件性推荐,中质量证据)。因此,对于不同的疾病人群,TTM 的启动时机和持续时程存在差异,应根据患者的情况进行个体化选择,如对于神经外科中常见的 TBI 患者,因属于低质量证据,尚有待于进一步研究;其他如恶性脑梗死、重症蛛网膜下腔出血、重症脑出血等患者,需结合 ICP 负荷、发热负荷、神经预后等情况,提供更高质量证据支持指南的制定。

2 降温方法的选择及温度监测部位

TTM 启动后,达到目标体温的时间为达标时间;超标指体温在目标体温以下;未达标指未达到目标体温或比推荐时间更慢达标。目前临床常用的降温方法包括体表降温、血管内降温、鼻内降温、冷盐水快速输注等高级降温技术,以及冰袋、空气循环降温毯等常规降温技术。基础研究表明,在神经损伤数小时内开始 TTM 治疗,能使 TTM 发挥最大益处;而无论何种损伤类型,低温治疗的时间窗小于 6 h;控制性正常体温的目的是预防发热,而不是对发热的反应性治疗。临床研究结果并不支持以上结论,委员会达成共识认为,如果时间与目标之间的差异小于 1 h,即使在统计上有显著差异,也没有临床意义。如果以达标时间作为初级终点,中高质量证据大多支持高级降温技术较常规降温设备可更快达到目标体温,并且更可能成功达到目标体温,但根据既往研究无法对体表降温和血管内降温作出推荐^[7-12]。针对新生儿的一项多中心随机对照试验(RCT)研究显示,具有伺服控制(反馈机制)的体表降温设备与常规降温方法相比,更可能达到目标温度(80% 比 49%, $P < 0.001$),也可以更快达到目标体温(min: 44 比 63, 但 $P > 0.05$)^[13]。快速输注冷盐水是达到目标体温的经济简便技术,在低温和正常体温诱导中广泛应用^[14],但可能与肺淤血、心律失常、自主循环无法恢复有关,对于 CA 患者应慎用,也有指南明确反对在院前治疗中使用冷盐水作为辅助治疗^[15]。因此,该指南建议降温时使用鼻内、体表或血管内温度调节设备和(或)冷盐水输注,而非空气循环降温毯、降温风扇或冰袋,以更快达到目标温度,提高达到目标体温的可能性,并降低超标的可能性(强推荐,高质量证据);对于新生儿 HIE,则建议使用体表降温设备,而非被动的空气循环降温毯和(或)冰袋,以增加达到目标体温的可能性(强推荐,高质量证据)。这提示我们应选择适宜的降温方法达到目标体温,避免超标或未达标。

体温变异度是患者体温距目标体温的偏移度,虽然没有直接的证据支持体温变异度与临床主要结局相关,但该指南仍认为在 TTM 实施过程中应尽量减少体温变异度以及超标。通过对不同文献回顾发现,血管内体温变异度最小,而凝胶垫较常规降温毯和冰袋降温的超标发生率更低,体表联合血管内降温较体表降温超标发生率更低,血管内降温与常规措施的超标发生率未见差异^[9, 16-17]。针对 HIE 新生儿,两种伺服控制系统的水循环装置中,梯度性温度变化设备比双向(高/低)温度变化设备的超标发生率显著降低,但是前者未达标发生率更高^[18]。为了维持患者体温稳定,该指南推

荐使用血管内导管进行降温;如果没有条件使用血管内导管时,可以使用凝胶垫(强推荐,高质量证据);为了将 HIE 新生儿的体温变异度降到最低,建议使用由伺服控制(反馈调节机制)的躯体包裹法,而非传统方法(条件性推荐,低质量证据);为使超标最小化,推荐使用凝胶垫,而非传统方法(强推荐,中质量证据),并且建议使用温度调节设备进行伺服控制和梯度性温度变化(条件性推荐,低质量证据)。因此,在 TTM 实施过程中,为尽量减少体温变异度,选择可利用的温度调控设备(TMD),并且以有反馈调节机制的降温设备为佳,而体温变异度与患者临床结局是否具有相关性,及体温变异度过大可能带来的危害均有待于进一步临床和基础研究证实。

体温监测不准确可能对患者的治疗和结局产生负面影响,体温的监测以肺动脉导管监测为“金标准”,鉴于其使用率下降,其他可用的部位包括食道、膀胱^[17, 19-20],以及非侵袭性但也不准确的鼓室、腋窝和口腔温度。考虑到不同部位测定体温数值的可靠性、稳定性以及持续性,该指南建议在 TTM 的所有阶段使用食道温度探头,次之建议使用膀胱温度探头(条件性推荐,低质量证据);在 TTM 中应进行持续体温监测(良好实践声明)。而对于其他部位,如气管内导管套囊或直肠温度的准确性和稳定性尚缺乏研究,需进一步研究确定其应用价值和前景。

3 寒颤的评估及干预

寒颤是机体对温度变化的热调节反应,可增加代谢、氧气消耗、能量消耗以及 CO₂ 产生,若不进行控制,可能抵消 TTM 的神经保护作用,因此在 TTM 实施过程中需对寒颤进行监测、评估以及必要的干预。目前常用的寒颤评估工具为床旁寒颤评估量表(BSAS),以肌肉群运动对寒颤进行分级,与多种热量指标独立相关,不同评估者间的一致性较高^[21-22],依赖于主观评分和临床医生的警惕性,与心电图有良好的相关性,但缺乏大样本和特定人群的研究。寒颤需明确并得到一致性的量化评估,该指南指出临床医生和研究人員应该考虑使用寒颤评估工具(良好实践声明);在可用的工具中,推荐 BSAS,基于其精确性和评估者间的一致性(强推荐,中质量证据)。但受限于 BSAS 的主观性,未来寒颤评估的量化工具,如心电图、鼓室-足趾温度梯度差及肺-膀胱导管温度比^[23-25]是否可用于评估寒颤及其实用性尚有待于进一步研究。

考虑到寒颤可能带来的潜在风险及危害,控制寒颤是有效降温的重要一环,包括药物和非药物措施,药物包括镇静催眠类药物如咪达唑仑、劳拉西泮、地西泮、右美托咪定、丙泊酚、丁螺环酮等,单用可使寒颤阈值降低 0.5 ~ 2.4 °C,并且有协同增效作用;镇痛类药物如奈布啡、阿芬太尼、芬太尼和哌替啶等也可单用或联合用药,尤其是哌替啶效果最佳,可使寒颤阈值降低 1.2 ~ 2.2 °C;其他药物如镁剂、可乐定、神经肌肉阻断剂(NMBAs)、昂丹司琼、多沙普仑、曲马多、纳洛酮、纳布啡和丹曲林等也有应用^[26]。但在使用药物时需注意低温条件下药代动力学(PK)和药效动力学(PD)可能的变化,并监测其有效性和安全性,针对非颅脑损伤患者的寒颤控制研究,不同部位不同严重程

度的脑损伤患者也可能不同。非药物干预包括体表保温技术,如头部覆盖及手、臂、面部和气道保温^[27],可能是控制寒颤最佳的一线治疗方式,但作用有限,因此在寒颤无法控制时需结合药物治疗。该指南指出临床医生应立即治疗寒颤,建议采用阶梯化的方法来控制寒颤,首选非镇静类药物(对乙酰氨基酚、保温、镁剂),麻醉镇痛药、NMBA次之(良好实践声明)。鉴于镇静类药物的风险及药物相互作用,寒颤控制应首选非镇静类药物,但因其作用效果有限,仍需谨慎评估,尽早发现并尽快控制寒颤。

4 TTM 患者的代谢需求

TTM 可减少代谢需求,降低脑氧代谢率(CMRO₂),大多数有关低体温的研究都是通过静息能量消耗(REE)来测量系统的新陈代谢,降温可减少能量消耗,对蛋白分解也有影响。而有关正常体温对新陈代谢影响的研究极少,在TBI和蛛网膜下腔出血的人群中,诱导性正常体温时代谢性危机的发生率降低,或乳酸与丙酮酸比值改善^[28-29],目前尚无有关正常体温对蛋白分解代谢影响的研究。接受TTM治疗的儿童代谢需求是否相似也没有足够证据支持。对于TTM代谢反应的调节以改善住院时间、致死率和病死率等方面的研究鲜有报道。该指南指出临床医生应该意识到TTM对新陈代谢和底物利用可能的影响;代谢支持应由疾病状态和实际的代谢测定来驱动(良好实践声明)。因此,对于患者的代谢支持应建立在对疾病状态的全面评估以及实际代谢测定的基础上,选择合适的营养支持治疗方式和营养制剂。

5 胃肠道并发症

TTM 期间应提供恰当的营养支持治疗,肠内营养的并发症包括动力降低、高残留、误吸和吸收差。对颅内出血患者的研究显示,轻度低温患者可出现胃残留及轻度肠梗阻,其他不良事件未见^[30];而CA患者接受TTM治疗1、2、3 d的肠内营养耐受比例分别为71%、95%、100%^[31];由于缺乏证据支持,对于重症患者,不当的营养支持治疗有害。该指南建议对接受TTM治疗的患者,在24~48 h内启动肠内营养支持治疗^[32],无需采取额外措施来避免胃不耐受(条件性推荐,低质量证据)。

6 感染并发症及实验室参数变化

2项RCT研究显示,CA后低温治疗与正常体温相比肺炎发生率无显著差异^[33-34];但另一项回顾性队列研究则显示,TTM是早发性肺炎的独立危险因素,尽管该研究的回顾性因素和TTM可能的选择偏倚使得结果难以解读^[35]。高质量的证据并未显示低温治疗与控制性正常体温相比感染率有显著差异,而有显著性差异结论的观察性研究存在严重的局限性。数据表明,低温患者感染的临床和非临床标志物(如白细胞计数、C-反应蛋白、降钙素原和热休克蛋白)都有变化,而TTM对炎症标志物的影响可能阻碍对患者感染的确定诊断^[36-38]。虽然有些中心以监测伺服控制设备上的水温作为感染指标,但没有高质量的文献指导建议这种做法。因此该指南建议临床医生在监测接受TTM患者感染时,应遵循标准的重症监护指南(条件性推荐,低质量证据)。对于TTM患者,感染以预防为先,但对于感染发生时的判断,尚需要进一步的研究明确,提供可靠的检测指标或标志物,

最好能作到早期诊断、明确诊断,进而才可以进行针对性的治疗。

TTM 实施过程中,重点关注的实验室指标包括血钾、动脉血气、血肌酐和血糖。低温时细胞外钾离子转移至细胞内可造成低血钾,有研究显示,目标温度33℃,降温启动后10 h,血钾最低可降至(3.2±0.7) mmol/L^[39];温度降至36℃和33℃时,分别有13%和18%的患者出现低钾血症^[34];血钾低于3.0 mmol/L与室性期前收缩风险相关^[39];复温时血钾升高,需警惕反跳性高血钾,复温时高血钾和心律失常与维持期钾离子浓度高于3.5 mmol/L有关^[40]。该指南推荐在TTM诱导和维持期间维持血钾水平在3.0~3.5 mmol/L,以防止在复温期间反弹的高钾血症和心律失常(强推荐,高质量证据)。低温诱导和维持期血清钾在何种水平可最大限度减少心律失常的发生,以及最小概率出现复温时高血钾仍不明确,但3.0~3.5 mmol/L低于血钾正常参考值的下限,故我们对此仍持保留态度;而且为避免复温时高血钾的出现,可加强复温过程中的复查,明确钾浓度的变化趋势,及时处理可能的高血钾,因此,低温诱导和维持阶段钾离子浓度的最佳水平尚有待于进一步研究。

由于气体分压随温度变化,该指南指出测量动脉血气应进行温度校正(良好实践声明);患者在TTM 24 h血清肌酐和肌酐清除率均降低,提示血清肌酐不是肾功能的可靠指标^[41];低温同样改变胰岛素分泌和血糖控制,慎重起见需频繁监测血糖,降温期间应与常规危重患者一样对其他异常实验室参数进行临床监测(良好实践声明)。TTM患者的实验室参数受体温影响发生变化,或需要校正(如血气),或需要频繁监测(如血糖、血钾),或不可靠(如血清肌酐判断肾功能),对于不同的指标需进行不同的解读,了解体温变化对病理生理状态的影响,同时需注意低温维持期实验室参数的总体变化趋势。

7 TTM 患者的PK和PD变化

患者的病理状态如CA或TBI以及复苏后的血流动力学和器官系统同时发生改变,PK参数在个体间的巨大变异性是可能的;且低温可减弱代谢过程中的活动,包括吸收、分布和排泄^[42]。低温治疗时,肠内药物吸收减少,胃排空可能延迟,抗血小板药物即受这种作用影响,血小板抑制率降低,增加支架内血栓形成的风险^[43-45],TH期间替卡格雷和普拉格雷优于氯吡格雷;肝脏药物酶代谢(细胞色素P450)在TH期间减少,影响镇静和镇痛药物代谢,在核心体温<35℃数天后,咪达唑仑的半衰期可显著延长^[46],而复温则可增加咪达唑仑的清除率,因此除非需延长降温持续时间,否则无需改变咪达唑仑或其他镇静镇痛药物剂量^[47-49]。此外,有关TH对血浆蛋白结合影响的研究较少,TH到达34℃不会改变苯妥英钠与白蛋白的结合^[50],但苯妥英钠在TH期间累积,在复温期间下降,需谨慎监测其浓度;而肾小球滤过率的改变预计不会受TH独立影响,尽管经肾脏清除的药物可能会因肾小管分泌的变化而受到影响,如TH期间使用肝素时建议用较低的初始量和维持量,密切监测复温期间肝素的需求^[51-52]。该指南指出,与标准的重症监护实践一样,临床医生应监测药物的治疗效果,并尽可能测定血药浓度

(良好实践声明);考虑到通常使用的镇痛药和镇静药的PK受降温影响,临床医生应该考虑这些药物在TTM期间对神经学评估的潜在长期影响(良好实践声明)。TTM实施过程中患者的PK和PD可能发生显著改变,需根据个体情况、TTM诱导和持续时间、TTM程度、复温过程严密监测,避免相关损伤的发生。

8 TTM对出血及早期活动的影响

TTM时体温相关凝血障碍的影响非常引人关注,已知低于35℃的体温可影响凝血级联和血小板功能,这可能导致凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间延长,但需要区分是原发损伤引起的凝血障碍还是TTM引起的凝血障碍^[53];监测手段包括常规凝血检查和血栓弹力图。2项关于CA患者接受低温治疗的Meta分析表明,血小板减少发生率和血液制品输注率较高,出血发生率无差异^[54-55]。在TBI中,所有多中心RCT研究均未表明在低温治疗过程中全身或中枢神经系统出血发生率显著增加^[56-57]。在缺血性卒中患者中,几个单中心非随机试验结果也未显示随着体表或血管内技术降低体温会增加出血风险^[58]。这些研究均未显示出血性并发症的病死率更高;此外,没有足够的证据可以就出血风险和各种降温方式提出建议。而关于TTM对蛛网膜下腔出血的出血风险,目前尚缺乏评估低温对出血发生率影响的前瞻性RCT研究,也没有关于比较体表与血管内降温对出血发生率影响的研究。该指南强烈推荐在TTM患者出血和血栓形成监测方面,维持常规治疗(强推荐,高质量证据);建议血栓弹力图可能有助于监测TTM患者的凝血和血小板聚集(条件性推荐,低质量证据)。

ICU早期活动可以减少呼吸机使用时间、谵妄时间、住院时间和再入院率^[59-60]。在卒中患者中,早期活动可改善功能恢复和认知^[61],但应注意患者安全和预防不良事件(如跌倒、血流动力学不稳定性以及插管和导管的脱落)的发生。TTM设备和寒战的管理策略可能是早期活动的障碍,并且常限制患者的运动范围、翻身和床头抬高。尽管尚无具体证据表明实施TTM时活动的安全性,但该指南认可非插管的正常体温患者,或者寒战管理得当的患者安全活动。临床医生应考虑所有TTM患者的每日活动(良好实践声明)。而对于何种患者可以早期活动,有无一定的体温范围或干预方式的选择,是极有研究意义的领域。

9 TTM的皮肤、心脏及血栓并发症风险

当休克或左心室衰竭患者使用体表降温装置时,该指南建议提高对皮肤损害的警惕性(条件性推荐,低质量证据);多中心回顾性队列研究未能确定CA后接受体表降温患者较高的体重指数(BMI)与皮肤损害之间的关联^[62-63]。

心脏监测是在神经重症监护中常规使用的低风险干预措施,在低温治疗中,成人患者可能发生心动过缓、室性期前收缩、二联律等心律失常,但其临床意义存疑^[64];在新生儿或儿童HIE和TBI患者,低温期间心动过缓发生率较高,但没有临床显著性差异^[65-66];对于成人和新生儿,低温治疗时深静脉血栓形成(DVT)发生率与正常体温相比无差异^[67-68]。该指南推荐,在TTM期间应进行心脏监测,特别是在低温治疗时(强推荐,高质量证据);由于缺乏风险增加

的证据,并不推荐更改其他并发症的常规监测,包括肾衰竭、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、胃肠道损伤、低血压、DVT、插管和癫痫发作(强推荐,高质量证据)。

10 资源配置

TTM对医生工作量、设备需求和经费资源有一定要求。在临床工作中,需选择易于应用和维护、成本可接受、效果良好、风险低的降温方法,如降温毯、凝胶垫体表设备等;评估TTM的应用指征、其他较新的TMD及其成本效益方面的文献很少,如对ARDS患者进行低温治疗,可通过降低早期肺血管通透性及改善早期肺氧合,从而缩短机械通气时间并降低短期病死率^[69]。所有TMD均较常规降温法的劳动密集度低,血管内装置通常更符合卫生学,并且可以更好地观察患者;静脉输注低温液体进行低温治疗时,如何控制和保证低温液体的温度也是当前新型装置研发的方向^[70]。而治疗方案缺乏、知识缺陷、无专门设备、财政资源不足、工作量增加等都是TTM实施的主要障碍^[71-72]。此外,除应用单一降温设备,组合式降温在临床心肺复苏患者中应用的安全性和有效性也有了初步的研究和探讨^[73]。

11 结语

美国神经重症学会TTM循证指南(2017)指导我们对TTM实施过程中的问题有了进一步的认识和理解。在神经重症患者中,TTM可能在减少继发性损伤、改善长期结局方面发挥作用。因此,该指南针对TTM实施过程中的问题进行了解释,具有反馈调控机制的TMD是诱导低温并避免损伤后持续发热的优选方法;通过使用血管内和凝胶垫体表降温装置可以减少维持期体温变异性;使用BSAS对寒颤进行评估量化,并积极控制寒颤;TTM期间加强监测,注意可能出现的各种并发症并积极应对。虽然实施过程中有诸多环节和未能明确的问题,如体温监测的最佳部位,TTM在不同疾病状态下理想的持续时间,以及在降温过程中药物的使用;此外,低温治疗在心肺复苏中仍是较受关注的研究热点,但目前临床研究较少且规模较小,且对亚低温的最佳策略、开始时机、如何避免不良反应等问题仍需深入研究并达成共识^[74];TTM时急性肾损伤、胃部并发症、低血压、DVT、机械通气时间或癫痫发作的风险,尚缺乏高质量证据,有待更多的临床和基础研究探讨。在TTM实施过程中遇到的问题,还可参考国内专家提出的共识^[75-76],以期将TTM更好地应用于临床,服务于患者。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study [J]. *Neurosurgery*, 2010, 66 (4): 696-700; discussion 700-701. DOI: 10.1227/01.NEU.0000367618.42794.AA.
- [3] Broessner G, Beer R, Lackner P, et al. Prophylactic, endovascularly based, long-term normothermia in ICU patients with severe cerebrovascular disease: bicenter prospective, randomized trial [J]. *Stroke*, 2009, 40 (12): e657-665. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.557652.
- [4] Diring MN. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system [J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (2): 559-564. DOI: 10.1097/01.CCM.0000108868.

- 97433.3F.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Hoedemaekers CW, Ezzahiti 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.
- [8] Poli S, Purrucker J, Priglinger M, et al. Rapid Induction of COOLing in Stroke Patients (iCOOL): a randomised pilot study comparing cold infusions with nasopharyngeal cooling [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (5): 582. DOI: 10.1186/s13054-014-0582-1.
- [9] Deye N, Cariou A, Girardie P, et al. Endovascular versus external targeted temperature management for patients with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized, controlled study [J]. *Circulation*, 2015, 132 (3): 182–193. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012805.
- [10] 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.
- [11] Castrén 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.
- [12] 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.116.021989.
- [13] Akula VP, Joe P, Thusu K, et al. A randomized clinical trial of therapeutic hypothermia mode during transport for neonatal encephalopathy [J]. *J Pediatr*, 2015, 166 (4): 856–861. e1–2. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.061.
- [14] Arulkumar N, Suleman R, Ball J. Use of ice-cold crystalloid for inducing mild therapeutic hypothermia following out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2012, 83 (2): 151–158. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2011.10.002.
- [15] Geocadin RG, Wijdicks E, Armstrong MJ, et al. Practice guideline summary: reducing brain injury following cardiopulmonary resuscitation: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. *Neurology*, 2017, 88 (22): 2141–2149. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003966.
- [16] Flint AC, Hemphill JC, Bonovich DC. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: performance characteristics and safety of surface cooling with or without endovascular cooling [J]. *Neurocrit Care*, 2007, 7 (2): 109–118. DOI: 10.1007/s12028-007-0068-y.
- [17] 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.
- [18] Laptok AR, Kilbride H, Shepherd E, et al. Temperature control during therapeutic hypothermia for newborn encephalopathy using different Blanketrol devices [J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2014, 4 (4): 193–200. DOI: 10.1089/ther.2014.0009.
- [19] 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.
- [20] Krizanac D, Stratil P, Hoerburger D, et al. Femoro-iliac artery versus pulmonary artery core temperature measurement during therapeutic hypothermia: an observational study [J]. *Resuscitation*, 2013, 84 (6): 805–809. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2012.11.022.
- [21] Badjatia N, Strongilis E, Gordon E, et al. Metabolic impact of shivering during therapeutic temperature modulation: the bedside shivering assessment scale [J]. *Stroke*, 2008, 39 (12): 3242–3247. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.523654.
- [22] Olson DM, Grissom JL, Williamson RA, et al. Interrater reliability of the bedside shivering assessment scale [J]. *Am J Crit Care*, 2013, 22 (1): 70–74. DOI: 10.4037/ajcc2013907.
- [23] 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.
- [24] Sund-Levander M, Wahren LK. Assessment and prevention of shivering in patients with severe cerebral injury. A pilot study [J]. *J Clin Nurs*, 2000, 9 (1): 55–61. DOI: 10.1046/j.1365-2702.2000.00352.x.
- [25] Earp JK, Finlayson DC. Urinary bladder/pulmonary artery temperature ratio of less than 1 and shivering in cardiac surgical patients [J]. *Am J Crit Care*, 1992, 1 (2): 43–52.
- [26] Park SM, Mangat HS, Berger K, et al. Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (11): 3070–3082. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31825b931e.
- [27] 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.
- [28] Oddo M, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al. Effect of shivering on brain tissue oxygenation during induced normothermia in patients with severe brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2010, 12 (1): 10–16. DOI: 10.1007/s12028-009-9280-2.
- [29] Chmayssani M, Stein NR, McArthur DL, et al. Therapeutic intravascular normothermia reduces the burden of metabolic crisis [J]. *Neurocrit Care*, 2015, 22 (2): 265–272. DOI: 10.1007/s12028-014-0076-7.
- [30] Dobak S, Rincon F. "Cool" topic: feeding during moderate hypothermia after intracranial hemorrhage [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41 (7): 1125–1130. DOI: 10.1177/0148607116655448.
- [31] Williams ML, Nolan JP. Is enteral feeding tolerated during therapeutic hypothermia? [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (11): 1469–1472. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.08.018.
- [32] Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (2): 390–438. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001525.
- [33] 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.
- [34] Dankiewicz J, Nielsen N, Linder A, et al. Infectious complications after out-of-hospital cardiac arrest: a comparison between two target temperatures [J]. *Resuscitation*, 2017, 113: 70–76. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.12.008.
- [35] Perbet S, Mongardon N, Dumas F, et al. Early-onset pneumonia after cardiac arrest: characteristics, risk factors and influence on prognosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184 (9): 1048–1054. DOI: 10.1164/rccm.201102-0331OC.
- [36] Hashiguchi N, Shiozaki T, Ogura H, et al. Mild hypothermia reduces expression of heat shock protein 60 in leukocytes from severely head-injured patients [J]. *J Trauma*, 2003, 55 (6): 1054–1060. DOI: 10.1097/01.TA.0000033252.43742.8B.
- [37] Tokutomi T, Miyagi T, Morimoto K, et al. Effect of hypothermia on serum electrolyte, inflammation, coagulation, and nutritional parameters in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2004, 1 (2): 171–182. DOI: 10.1385/NCC.1:2:171.
- [38] Ishikawa K, Tanaka H, Shiozaki T, et al. Characteristics of infection and leukocyte count in severely head-injured patients treated with mild hypothermia [J]. *J Trauma*, 2000, 49 (5): 912–922.
- [39] Mirzoyev SA, McLeod CJ, Bunch TJ, et al. Hypokalemia during the cooling phase of therapeutic hypothermia and its impact on arrhythmogenesis [J]. *Resuscitation*, 2010, 81 (12): 1632–1636. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2010.08.007.
- [40] Koht A, Cane R, Cerullo LJ. Serum potassium levels during prolonged hypothermia [J]. *Intensive Care Med*, 1983, 9 (5): 275–277. DOI: 10.1007/BF01691254.
- [41] Zeiner A, Sunder-Plassmann G, Sterz F, et al. The effect of mild therapeutic hypothermia on renal function after cardiopulmonary resuscitation in men [J]. *Resuscitation*, 2004, 60 (3): 253–261. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2003.11.006.
- [42] Šunjić KM, Webb AC, Šunjić I, et al. Pharmacokinetic and other considerations for drug therapy during targeted temperature management [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (10): 2228–2238. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001223.

- [43] Součková L, Opatřilová R, Suk P, et al. Impaired bioavailability and antiplatelet effect of high-dose clopidogrel in patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR) [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2013, 69 (3): 309–317. DOI: 10.1007/s00228-012-1360-0.
- [44] Bednar F, Kroupa J, Ondráková M, et al. Antiplatelet efficacy of P2Y₁₂ inhibitors (prasugrel, ticagrelor, clopidogrel) in patients treated with mild therapeutic hypothermia after cardiac arrest due to acute myocardial infarction [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2016, 41 (4): 549–555. DOI: 10.1007/s11239-015-1274-7.
- [45] Joffe J, Varenne O, Bougouin W, et al. Stent thrombosis: an increased adverse event after angioplasty following resuscitated cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (6): 769–773. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.02.013.
- [46] Fukuoaka N, Aibiki M, Tsukamoto T, et al. Biphasic concentration change during continuous midazolam administration in brain-injured patients undergoing therapeutic moderate hypothermia [J]. *Resuscitation*, 2004, 60 (2): 225–230. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2003.09.017.
- [47] Bjelland TW, Klepstad P, Haugen BO, et al. Concentrations of remifentanyl, propofol, fentanyl, and midazolam during rewarming from therapeutic hypothermia [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58 (6): 709–715. DOI: 10.1111/aas.12300.49.
- [48] Bjelland TW, Klepstad P, Haugen BO, et al. Effects of hypothermia on the disposition of morphine, midazolam, fentanyl, and propofol in intensive care unit patients [J]. *Drug Metab Dispos*, 2013, 41 (1): 214–223. DOI: 10.1124/dmd.112.045567.
- [49] Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, et al. Mild hypothermia alters propofol pharmacokinetics and increases the duration of action of atracurium [J]. *Anesth Analg*, 1995, 80 (5): 1007–1014.
- [50] Iida Y, Nishi S, Asada A. Effect of mild therapeutic hypothermia on phenytoin pharmacokinetics [J]. *Ther Drug Monit*, 2001, 23 (3): 192–197.
- [51] Wahby KA, Jhahria S, Dalal BD, et al. Heparin dosing in critically ill patients undergoing therapeutic hypothermia following cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (4): 533–537. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.12.014.
- [52] Fevold RT, Leung YT, Garofoli AC, et al. Heparin dose adjustment required to maintain goal-activated partial thromboplastin time during therapeutic hypothermia [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (3): 574–578. DOI: 10.1016/j.jccr.2015.01.016.
- [53] 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.
- [54] Wang CH, Chen NC, Tsai MS, et al. Therapeutic hypothermia and the risk of hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (47): e2152. DOI: 10.1097/MD.0000000000002152.
- [55] Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, et al. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (11): 1494–1503. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.07.018.
- [56] Clifton GL, Miller ER, Choi SC, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344 (8): 556–563. DOI: 10.1056/NEJM20010223440803.
- [57] 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.
- [58] Wu TC, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12 (3): 275–284. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70013-9.
- [59] Stiller K. Physiotherapy in intensive care: an updated systematic review [J]. *Chest*, 2013, 144 (3): 825–847. DOI: 10.1378/chest.12-2930.
- [60] Hodgson CL, Berney S, Harrold M, et al. Clinical review: early patient mobilization in the ICU [J]. *Crit Care*, 2013, 17 (1): 207. DOI: 10.1186/cc11820.
- [61] Cumming TB, Thrift AG, Collier JM, et al. Very early mobilization after stroke fast-tracks return to walking: further results from the phase II AVERT randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2011, 42 (1): 153–158. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.594598.
- [62] Jarrah S, Dziodzio J, Lord C, et al. Surface cooling after cardiac arrest: effectiveness, skin safety, and adverse events in routine clinical practice [J]. *Neurocrit Care*, 2011, 14 (3): 382–388. DOI: 10.1007/s12028-011-9506-y.
- [63] Leary M, Cinousis MJ, Mikkelsen ME, et al. The association of body mass index with time to target temperature and outcomes following post-arrest targeted temperature management [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (2): 244–247. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2013.10.027.
- [64] Tiainen M, Parikka HJ, Mäkiärvä MA, et al. Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37 (2): 403–409. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31819572c4.
- [65] Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: safety outcomes [J]. *Pediatr Neurol*, 2005, 32 (1): 18–24. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2004.06.015.
- [66] Beca J, McSharry B, Erickson S, et al. Hypothermia for traumatic brain injury in children: a phase II randomized controlled trial [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (7): 1458–1466. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000947.
- [67] 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.
- [68] Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9460): 663–670. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17946-X.
- [69] 胡军涛, 潘熠平, 陈显峰, 等. 亚低温对急性呼吸窘迫综合征患者肺血管通透性的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (9): 775–779. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.002.
- Hu JT, Pan YP, Chen XF, et al. Effects of mild hypothermia on pulmonary vascular permeability in patients with acute respiratory distress syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (9): 775–779. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.09.002.
- [70] 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.
- [71] Toma A, Bensimon CM, Dainty KN, et al. Perceived barriers to therapeutic hypothermia for patients resuscitated from cardiac arrest: a qualitative study of emergency department and critical care workers [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38 (2): 504–509. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181c0a02.
- [72] Våga A, Busch M, Karlsen TE, et al. A pilot study of key nursing aspects with different cooling methods and devices in the ICU [J]. *Resuscitation*, 2008, 76 (1): 25–30. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2007.07.008.
- [73] 金晓辉, 贺丽, 周霖, 等. 组合式降温在心肺复苏患者中应用的可行性和安全性评价 [J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (7): 634–636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.012.
- Jin XY, He L, Zhou L, et al. Effect and safety of combined hypothermia techniques in cardiopulmonary resuscitation patients [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (7): 634–636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.012.
- [74] 李燕玲. 亚低温治疗对复苏后脑保护作用的研究进展 [J]. *中国急救医学*, 2010, 30 (7): 647–650. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2010.07.022.
- Li YL. Protective effects of mild therapeutic hypothermia for post-resuscitation cerebral dysfunction [J]. *Chin J Crit Care Med*, 2010, 30 (7): 647–650. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2010.07.022.
- [75] 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.
- 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.
- [76] 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.
- Neurocritical Care Collaborative Group of Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on hypothermia treatment in neurocritical care [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48 (6): 453–458. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.004.