

# 心肺复苏后体温管理研究进展

郭光奇\*, 孙 鹏#

华中科技大学同济医学院附属协和医院, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年12月28日; 录用日期: 2023年1月21日; 发布日期: 2023年1月30日

## 摘 要

低温治疗是国际心肺复苏指南中推荐的可以改善心搏骤停患者神经功能预后的重要治疗措施。但是随着研究的进展, 目前关于低温治疗有效性的争论越来越多。本综述中, 我们主要阐述了目前关于低温治疗临床实践中的争议, 并评估其在临床中作为自主循环恢复后保护神经功能的作用。

## 关键词

心搏骤停, 低温治疗, 目标温度管理

# Research Progress of Target Temperature Management after Cardiopulmonary Resuscitation

Guangqi Guo\*, Peng Sun#

Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan Hubei

Received: Dec. 28<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 21<sup>st</sup>, 2023; published: Jan. 30<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Therapeutic hypothermia is an important clinical intervention and recommended by international cardiopulmonary resuscitation guidelines to improve the neurological function in patients with cardiac arrest. However, emerged researches in recent years contributed a controversial conclusion about therapeutic hypothermia. In this review, we focus on the current controversies surrounding therapeutic hypothermia. Meanwhile, we evaluate the neurological function preservation of the-rapeutic hypothermia after the return of spontaneous circulation in cardiac arrest patients.

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郭光奇, 孙鹏. 心肺复苏后体温管理研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 729-736.

DOI: 10.12677/acm.2023.131106

## Keywords

### Cardiac Arrest, Therapeutic Hypothermia, Target Temperature Management

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

心搏骤停(cardiac arrest, CA)是最极端的医疗紧急情况,也是威胁全人类生命健康的重要疾病之一[1][2]。自60年前心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)得到推广应用以来,关于CPR的研究取得诸多进展,但CA患者的预后仍不尽如人意[3]。自主循环恢复(return of spontaneous circulation, ROSC)后的脑缺血再灌注损伤是造成CA患者死亡和残疾的主要原因[4]。因此,ROSC后CA患者的脑神经功能保护一直是复苏学科研究的重点。CA患者复苏后体温管理策略是脑神经功能保护的重要干预措施。

迄今为止,随着研究的深入,体温管理策略的发展可分为三个阶段,即治疗性低温(therapeutic hypothermia, TH)、目标温度管理(targeted temperature management, TTM)与温度控制(temperature control)。在体温控制策略被提出的早期,临床研究更多强调32°C~34°C的TH作为改善脑功能的干预措施[5][6]。关于TH的研究结论使得CPR指南推荐TH作为改善ROSC后昏迷CA患者的脑神经保护的重要干预措施[7][8]。而随着研究的进展,新研究结论的出现使得复苏学科领域的专家学者认为“目标温度管理(targeted temperature management, TTM)”一词更能代表复苏后体温控制策略的核心要点,因此在2011年专家学者建议“目标温度管理(TTM)”代替“治疗性低温(TH)”成为体温管理策略的术语,并认为将ROSC后CA患者体温维持在32°C~36°C范围内均能起到相应脑神经功能保护的治疗效果[9]。2022年,为避免与体温管理中重要临床研究TTM及TTM-2实验混淆,专家学者再次用术语“温度控制”取代“目标温度管理(TTM)”一词[9][10][11]。因为TTM-2的试验结论提示CA患者ROSC后维持正常体温与维持33°C的低体温,对于保护患者大脑神经功能的效果似乎没有差异[11]。随着对CA患者体温管理策略与CA后脑神经功能保护研究的不断发展,不同时期使用的术语TH、TTM或温度控制代表着复苏领域学者对体温管理策略认识的逐渐深化。直到目前阶段,体温管理策略仍是脑神经功能保护研究的重点。

## 2. 体温管理策略的基础研究

随着动物实验模型的研究深入,温度控制发挥治疗作用的理论基础可能包括以下几个方面:①改善大脑血流灌注及保护血脑屏障。低温治疗可以有效恢复实验动物的脑血流量,而有效的脑血流灌注以是改善CA后脑神经功能预后的基础[12][13];低温治疗可以改善实验动物脑水肿[14],因此可以降低颅内压,进一步改善大脑血流灌注;低温治疗通过调节大脑紧密连接蛋白减少了血脑屏障的破坏[15],而血脑屏障的完整是大脑发挥功能的基础。②低温治疗改善大脑代谢使活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生减少。在CA期间,因供氧与代谢需求的不匹配而导致的氧化应激、线粒体功能破坏以及ROS的产生是CA后大脑功能受损的重要病理生理基础[4],而缺血再灌注导致的兴奋性神经递质的产生使大脑代谢氧耗增强,进一步使大脑的代谢陷入恶性循环[4]。当使用低温治疗时,大脑温度每降低1°C可降低约5%的脑耗氧量和葡萄糖消耗量[16],大脑对氧气的利用减少,可缓解CA后脑组织中氧气的供需矛盾[17],大脑代谢降低可使大脑毒性代谢产物(如ROS)的产生减少。低温治疗后,大脑兴奋性神经递质,如谷氨酸

(GLU)和多巴胺(DA)产生减少, 避免了兴奋性毒性物质的产生与积累恶化大脑的氧供平衡[18]。CA 后大脑无氧代谢增强, 线粒体中大量代谢产物积累, 进而破坏线粒体功能, 低温治疗可以减弱线粒体呼吸链复合物 I 和复合物 III (即活性氧产生的主要部位)活性, 以及增加抗氧化酶锰超氧化物歧化酶(MnSOD)的活性[19]。因此, 低温治疗通过减少 ROS 的来源以及增加抗氧化作用减少 ROS 对脑细胞的破坏。③ 抑制细胞死亡。在相关动物模型研究中, 低温治疗可显著增加了抗凋亡蛋白 Bcl-2 蛋白的表达水平, 降低了促凋亡蛋白 Bax 的表达水平以抑制大脑神经元的凋亡[20] [21];低温治疗可以使磷酸酶和紧张素同源蛋白(phosphatase and tensin homologous protein, PTEN)表达提升, 并激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)/糖原合酶激酶 3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ )信号通路保护神经元免受缺血再灌注诱导的细胞焦亡影响[22];低温治疗可以减少 CA 大鼠模型中海马神经元细胞的过度自噬以保护大脑神经元的功能[23]。通过减少各种细胞死亡途径的激活, 可有效避免大脑细胞的损伤, 进而保护大脑神经功能。

### 3. 体温管理策略研究现状

#### 3.1. 温度管理策略中的最佳温度范围

关于体温管理中最佳温度范围的研究自始至终都是研究重点。迄今为止, 关于温度管理时最佳温度范围的选择仍无明确定论。在低温治疗应用于临床的早期, 两项研究以 32 $^{\circ}\text{C}$ ~34 $^{\circ}\text{C}$ 作为体温管理的温度范围, 研究结论认为 32 $^{\circ}\text{C}$ ~34 $^{\circ}\text{C}$ 的温度管理策略可增加 CA 患者的存活机会以及改善 CA 患者神经功能预后[5] [6]。因此, 这两项研究结果的提出, 使 2005 国际专家共识中认可了低温治疗的对昏迷 CA 患者的大脑神经功能保护作用[24], 并将 32 $^{\circ}\text{C}$ ~34 $^{\circ}\text{C}$ 认定为最佳温度范围。然而, 随着临床研究的进一步深入, TTM 实验的出现改变了人们对最佳温度范围的选择, TTM 实验结论认为与目标体温 36 $^{\circ}\text{C}$ 相比, 目标体温 33 $^{\circ}\text{C}$ 对院外心搏骤停(out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)后的昏迷患者没有更多的临床收益[9]。因此, 在此阶段临床应用时, 指南不再强调过度的降温, 而推荐将最佳温度范围控制在 32 $^{\circ}\text{C}$ ~36 $^{\circ}\text{C}$  [25]。随着 TTM-2 实验的出现, 研究结论提示 OHCA 昏迷患者体温管理方案中 33 $^{\circ}\text{C}$ 低温治疗与正常体温(避免发热)相对比, 两组在 6 个月时的死亡率和不良功能结果方面没有显著差异, 各组间改良 Rankin 量表的分数分布相似, 生活质量评分也相似。TTM-2 实验结论使专家共识中选择最佳温度范围的原则从“主动低温”变为“避免发热”, 最佳温度范围也扩大至 32 $^{\circ}\text{C}$ ~37.7 $^{\circ}\text{C}$  [10]。值得注意的是, 没有实验结果表明报告体温管理目标为 36 $^{\circ}\text{C}$ 或正常体温 CA 患者的预后比 32 $^{\circ}\text{C}$ ~34 $^{\circ}\text{C}$ 的预后更好。

在温度控制范围逐渐扩大的过程中, 也有很多研究表明了对温度范围扩大的担心。一项研究中, 在 OHCA 患者的 ICU 护理中将目标温度从 33 $^{\circ}\text{C}$ 更改为 36 $^{\circ}\text{C}$ , 结果则显示出患者具有更高的发热率以及出现死亡率升高及神经功能的预后恶化的趋势[26]。而在一项针对包含 16,252 名 CA 患者的 ANZICS-CORE 数据库的分析中, 该数据库报告称, 从 2005 年 1 月到 2013 年 11 月, CA 死亡率每年持续下降 1.3%, 但在 2013 年 12 月, 即将 CA 患者的体温管理调整为 33 $^{\circ}\text{C}$ ~36 $^{\circ}\text{C}$ 后, 该月 CA 死亡率突然无法解释地上升了 1%, 此后死亡率继续以每年 0.6%的速度上升, 这种趋势的逆转恰好与最低目标温度范围增加 1 $^{\circ}\text{C}$ 在时间范围上保持一致。虽然同时发生并不能证明因果关系, 但这些研究结果反映出的问题, 人们在扩大最佳温度选择范围时必须要考虑在内。

另一项将 CA 患者大脑病情严重程度进行分级的研究中, 在 33 $^{\circ}\text{C}$ 和 36 $^{\circ}\text{C}$ 下, 总体 CA 患者 6 个月的大脑功能评分(CPC)结果无明显统计学差异。然而, 将患者依据 CA 后 12 小时和 24 小时的脑电图模式进行病情严重程度进行分层分析时, 在进行 33 $^{\circ}\text{C}$ 的低温治疗后, 中度脑损伤患者的获得良好神经功能结果(CPC: 1~2)的比例明显更大。对于轻度脑病患者, 33 $^{\circ}\text{C}$ 和 36 $^{\circ}\text{C}$ 两组之间具有良好神经功能结果的患者比例没有统计学显著差异[27]。这一研究提示, 最佳温度范围的选择与病情严重程度有关, 若仅机械地按照

专家共识进行体温管理, 则很可能延误部分患者的治疗。

关于温度范围的荟萃分析研究结论提示, 与正常体温 OHCA 昏迷幸存者相比, 深度低温(31°C~32°C)、中度低温(33°C~34°C)或轻度低温(35°C~36°C)治疗并没有显示出更好的生存率或神经功能预后。而且中度和深度低温与较高的心律失常发生率相关, 对昏迷的 OHCA 幸存者常规使用中度或深度低温可能弊大于利[28]。

对体温管理最佳温度范围的选择, 体现了不同阶段学者对低温治疗的态度。随着 2022 年专家共识的推出, 低温治疗的地位受到了挑战。但是有学者指出, 低温治疗的效果绝对不能被轻易否定, 低温治疗这一重要干预措施更不能被轻易放弃[29]。在未来的研究中, 应对患者的病情程度进行分级以进行亚组分析以找出低温治疗潜在的获益人群。

### 3.2. 温度管理策略中的最佳降温方式

在进行温度管理时, 目前常用的降温方式包括血管内降温与表面降温。血管内降温的常用方式为使用血浆滤过装置进行降温[30]、血管内放置带有闭环冷却系统的导管进行降温[31], 以及灌注低温液体进行降温等方式。输注低温液体的方式, 因其会导致急性肺水肿等并发症已不再推荐使用[10]。表面降温的方式常为使用冰袋、冰帽、冰毯、以及风冷装置等装置降温。而在 2022 年专家共识中, 对 CA 患者采取使用药物避免发热的方式并不能算作严格意义上的降温方式。针对降温方式的选择, 目前仍无明确定论。

在一项研究降温方式的荟萃分析中, 使用血管内降温的方式达到目标温度 31°C~33°C 可能与更好的神经功能恢复和更高的存活率相关[32]。使用血管内降温达到目标温度更有效的可能原因如下: ① 有研究指出血管内降温方式可以比表面降温的方法更快地达到目标温度[33]。尽快开启体温管理治疗并及时达到目标温度是增强神经保护作用以及最大限度减少缺氧导致不利影响的关键[34]。② 除了有助于更快地达到目标温度外, 血管内降温方式还可以更精确地达到较低的温度, 同时较为稳定地保持温度目标, 而不会造成体温波动[35]。血管内降温的精细性会产生更稳定的神经保护作用, 同时最大限度地减少炎症、神经元损伤以及大脑血流量的波动[32]。同样地, 血管内降温的精细性也反映在复温阶段时可以更好地控制温度上升速率, 这有助于避免在复温阶段出现明显的温度波动。平缓的复温也是发挥神经保护作用的重要因素[36]。③ 使用表面降温时, 患者会出现寒战现象, 并且此时需要对患者采用更深度的镇静和肌松管理, 这对患者的生存有直接影响, 因为体温管理期间寒战的存在和以及肌松药物的使用都会增加不良后果的风险[37]。

从实践的角度来看, 虽然人们认为血管内降温的复杂性较高, 但实际上易于培训, 并不会给 ICU 的医护人员增加大量工作量[38]。因此, 血管内降温的方式存在优势, 而且是一种安全有效的体温管理干预措施。但是在临床实际应用中并不能摒弃表面降温方式, 因为冰帽等措施的使用是一种很好颅部局部降温方式。血管内降温方式与表面降温方式应当结合使用, 才能使患者得到更多临床获益。

### 3.3. 温度管理的启动时间

温度管理的启动时间是指从 CA 患者 ROSC 到开始进行温度管理的时间。在目前温度管理的指南与专家共识中, 并没有给出明确的何时启动温度管理的指导。在一项观察性研究中, 从 CA 患者恢复自主循环到温度管理启动的时间越短, 则患者神经功能预后可能越好[39]。在较早的研究中, 学者认为更早更快地开始降温(例如在到达医院之前开始院前降温)可以改善患者神经系统功能和生存率。然而, 随着研究的深入, 一项研究院前低温治疗与 CA 患者预后的荟萃分析显示, OHCA 后的院前低温治疗虽然有效地降低患者到达医院时的体温, 但是并不能提高患者的生存率也不能改善患者神经系统功能[40]。此外, 这项研究表明, 院前降温的使用可能会使不良后果的风险可能会增加, 院前低温的使用会增加再次 CA

的可能性[40]。这些研究提示, 对于 CA 患者使用体温管理策略时, 可能确实存在着治疗时间窗。温度管理可能在特定的时间段使用时才会获得最大的临床收益。

开始体温管理策略至体温达到目标温度的时间常被称为诱导时间[39]。尽管指南目前仍无对诱导时间的确切临床指导, 但是实际的临床应用中发现快速降低体温至目标温度可能会导致更差的预后[41], 专家共识中也推荐诱导患者体温降低的过程尽可能平稳[42]。因此, 目前关于体温管理启动时间的研究重点应为探究如何找到开启体温管理治疗的最佳时间窗, 以便为更多 CA 患者带来更多治疗获益。

### 3.4. 温度管理持续时间

当低温治疗进入临床应用时, 体温治疗的持续时间为 12~24 小时, 而随着临床研究的发展, 在国际指南中, 推荐的温度管理的持续时间为不低于 24 小时[43]。在一项前瞻性研究中, 在入住 ICU 的 OHCA 的昏迷幸存者中, 与 24 小时的温度管理相比, 48 小时的温度管理并没有显著改善患者 6 个月的神经功能预后[44]。在最新的 2022 年专家共识中, 体温管理策略为对于 CA 后处于昏迷状态的患者, 推荐在 72 小时内预防发热[10]。在缺氧窒息性脑损伤的新生儿中, 72 小时的温度管理持续时间被认为是标准做法[45]。然而, 这一持续时间能否推广至成人, 仍有待研究论证。值得注意的是, 在成人温度管理持续时间的研究中, 无论是 48 小时还是 72 小时的节点选择, 都没有严谨的研究证据, 而仅仅是研究人员平衡温度管理持续时间的延长与不良事件发生风险之后做出的选择。尽管有实验室研究结论称延长温度管理时间可能会使 CA 患者获得更多收益, 但是在实际临床应用中, 任何关于温度管理持续时间的选择都应慎重。有学者认为, 温度管理策略实施存在最佳治疗时间窗, 当患者错过该时间窗时, 其能从温度管理中获得的收益将会减少。而温度管理持续时间的延长能否增加覆盖治疗时间窗的机会, 为更多患者提供改善预后的可能性, 这些问题需在未来进一步研究。

## 4. 总结与展望

自 2022 年关于体温管理的专家共识推出以来[10], 人们对低温治疗的关注度逐渐下降。在 TTM 和 TTM-2 实验发表后, 许多临床医生认为低温治疗对 ROSC 后患者的大脑神经功能保护没有益处。这些思维及结论可能会剥夺许多患者 ROSC 后治疗的机会[46]。关于低温治疗的临床使用绝对不能是片面的“肯定”或“否定”。在 TTM 系列实验的研究中, 存在着许多偏倚与不足, 比如 OHCA 患者群体较难代表所有 CA 患者群体; 大多数进入研究的 CA 患者都具有可电击除颤的心律失常。这些研究中的不足, 使我们必须充分审视现有的关于低温治疗的证据。TTM 和 TTM-2 实验的关键结论不是停止使用有效的低温治疗, 而是如何更好地控制温度和预防发热。在上文中, 我们已经提到低温治疗可能会使脑损伤严重程度中等的患者获得更多治疗益处[27], 在未来我们也需要采用更先进的诊断工具将帮助评估 CA 患者病情, 并为之匹配最合适的温度管理方案[29]。有关低温治疗的争议可以通过将目前拥有的临床证据持续转化为临床实践来解决, 目前仍需大量随机对照试验来研究低温治疗对全 CA 人群的治疗获益情况, 并需要验证对具有不同病情的患者亚群进行不同温度管理策略的治疗效果[47]。在治疗方案逐渐个体化的时代, 我们期望未来可以优化低温治疗的实施, 并最大限度地提高患者在其临床应用中的受益。

## 参考文献

- [1] Myat, A., Song, K.J. and Rea, T. (2018) Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Current Concepts. *Lancet (London, England)*, **391**, 970-979. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30472-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30472-0)
- [2] Andersen, L.W., Holmberg, M.J., Berg, K.M., Donnino, M.W. and Granfeldt, A. (2019) In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA*, **321**, 1200-1210. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1696>
- [3] Henson, T., Rawanduzy, C., Salazar, M., Sebastian, A., Weber, H., Al-Mufti, F. and Mayer, S.A. (2022) Outcome and

- Prognostication after Cardiac Arrest. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1508**, 23-34. <https://doi.org/10.1111/nyas.14699>
- [4] Sandroni, C., Cronberg, T. and Sekhon, M. (2021) Brain Injury after Cardiac Arrest: Pathophysiology, Treatment, and Prognosis. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1393-1414. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06548-2>
- [5] The Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group (2002) Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 549-556. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012689>
- [6] Bernard, S.A., Gray, T.W., Buist, M.D., Jones, B.M., Silvester, W., Gutteridge, G. and Smith, K. (2002) Treatment of Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest with Induced Hypothermia. *The New England Journal of Medicine*, **346**, 557-563. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa003289>
- [7] Nolan, J.P., Deakin, C.D., Soar, J., Böttiger, B.W. and Smith, G. (2005) European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2005. Section 4. Adult Advanced Life Support. *Resuscitation*, **67**, S39-S86. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.10.009>
- [8] Deakin, C.D., Morrison, L.J., Morley, P.T., Callaway, C.W., Kerber, R.E., Kronick, S.L., Lavonas, E.J., Link, M.S., Neumar, R.W., Otto, C.W., *et al.* (2010) Part 8: Advanced Life Support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation*, **81**, e93-e174. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.027>
- [9] Nielsen, N., Wetterslev, J., Cronberg, T., Erlinge, D., Gasche, Y., Hassager, C., Horn, J., Hovdenes, J., Kjaergaard, J., Kuiper, M., *et al.* (2013) Targeted Temperature Management at 33°C versus 36°C after Cardiac Arrest. *The New England Journal of Medicine*, **369**, 2197-2206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310519>
- [10] Sandroni, C., Nolan, J.P., Andersen, L.W., Böttiger, B.W., Cariou, A., Cronberg, T., Friberg, H., Genbrugge, C., Lilja, G., Morley, P.T. *et al.* (2022) ERC-ESICM Guidelines on Temperature Control after Cardiac Arrest in Adults. *Intensive Care Medicine*, **48**, 261-269. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06620-5>
- [11] Dankiewicz, J., Cronberg, T., Lilja, G., Jakobsen, J.C., Levin, H., Ullén, S., Rylander, C., Wise, M.P., Oddo, M., Cariou, A., *et al.* (2021) Hypothermia versus Normothermia after Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *The New England Journal of Medicine*, **384**, 2283-2294. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100591>
- [12] Wang, Q., Miao, P., Modi, H.R., Garikapati, S., Koehler, R.C. and Thakor, N.V. (2019) Therapeutic Hypothermia Promotes Cerebral Blood Flow Recovery and Brain Homeostasis after Resuscitation from Cardiac Arrest in a Rat Model. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **39**, 1961-1973. <https://doi.org/10.1177/0271678X18773702>
- [13] Gong, P., Zhao, S., Wang, J., Yang, Z., Qian, J., Wu, X., Cahoon, J. and Tang, W. (2015) Mild Hypothermia Preserves Cerebral Cortex Microcirculation after Resuscitation in a Rat Model of Cardiac Arrest. *Resuscitation*, **97**, 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.10.003>
- [14] Xiao, F., Zhang, S., Arnold, T.C., Alexander, J.S., Huang, J., Carden, D.L. and Conrad, S.A. (2002) Mild Hypothermia Induced before Cardiac Arrest Reduces Brain Edema Formation in Rats. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, **9**, 105-114. <https://doi.org/10.1197/aemj.9.2.105>
- [15] Li, J., Li, C., Yuan, W., Wu, J., Li, J., Li, Z. and Zhao, Y. (2017) Mild Hypothermia Alleviates Brain Oedema and Blood-Brain Barrier Disruption by Attenuating Tight Junction and Adherens Junction Breakdown in a Swine Model of Cardiopulmonary Resuscitation. *PLOS ONE*, **12**, e0174596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174596>
- [16] Yenari, M.A. and Han, H.S. (2012) Neuroprotective Mechanisms of Hypothermia in Brain Ischaemia. *Nature Reviews Neuroscience*, **13**, 267-278. <https://doi.org/10.1038/nrn3174>
- [17] Wu, J., Yuan, W., Li, J., Zhao, Y., Li, J., Li, Z. and Li, C. (2017) Effects of Mild Hypothermia on Cerebral Large and Small Microvessels Blood Flow in a Porcine Model of Cardiac Arrest. *Neurocritical Care*, **27**, 297-303. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0395-6>
- [18] Hachimi-Idrissi, S., Van Hemelrijck, A., Michotte, A., Smolders, I., Sarre, S., Ebinger, G., Huyghens, L. and Michotte, Y. (2004) Postischemic Mild Hypothermia Reduces Neurotransmitter Release and Astroglial Cell Proliferation during Reperfusion after Asphyxial Cardiac Arrest in Rats. *Brain Research*, **1019**, 217-225. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.06.013>
- [19] Gong, P., Li, C.S., Hua, R., Zhao, H., Tang, Z.R., Mei, X., Zhang, M.Y. and Cui, J. (2012) Mild Hypothermia Attenuates Mitochondrial Oxidative Stress by Protecting Respiratory Enzymes and Upregulating MnSOD in a Pig Model of Cardiac Arrest. *PLOS ONE*, **7**, e35313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035313>
- [20] Suh, G.J., Kwon, W.Y., Kim, K.S., Lee, H.J., Jeong, K.Y., Jung, Y.S. and Lee, J.H. (2014) Prolonged Therapeutic Hypothermia is More Effective in Attenuating Brain Apoptosis in a Swine Cardiac Arrest Model. *Critical Care Medicine*, **42**, e132-142. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a668e4>
- [21] Zhang, B., Gu, Q., Chen, X., You, Y., Chen, M., Qian, Y., Chen, Y. and Yu, W. (2021) Temperature Variability Does

- Not Attenuate the Beneficial Effects of Therapeutic Hypothermia on Cellular Apoptosis and Endoplasmic Reticulum Stress in the Cerebral Cortex of a Swine Cardiac Arrest Model. *Neurocritical Care*, **34**, 769-780. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01083-2>
- [22] Diao, M.Y., Zhu, Y., Yang, J., Xi, S.S., Wen, X., Gu, Q. and Hu, W. (2020) Hypothermia Protects Neurons against Ischemia/Reperfusion-Induced Pyroptosis via m6A-Mediated Activation of PTEN and the PI3K/Akt/GSK-3 $\beta$  Signaling Pathway. *Brain Research Bulletin*, **159**, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.03.011>
- [23] Lu, J., Qian, H.Y., Liu, L.J., Zhou, B.C., Xiao, Y., Mao, J.N., An, G.Y., Rui, M.Z., Wang, T. and Zhu, C.L. (2014) Mild Hypothermia Alleviates Excessive Autophagy and Mitophagy in a Rat Model of Asphyxial Cardiac Arrest. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, **35**, 1691-1699. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1813-6>
- [24] International Liaison Committee on Resuscitation (2005) Part 4: Advanced life support. *Resuscitation*, **67**, 213-247. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2005.09.018>
- [25] Callaway, C.W., Soar, J., Aibiki, M., Böttiger, B.W., Brooks, S.C., Deakin, C.D., Donnino, M.W., Drajer, S., Kloeck, W., Morley, P.T., et al. (2015) Part 4: Advanced Life Support: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation*, **132**, S84-S145. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000273>
- [26] Bray, J.E., Stub, D., Bloom, J.E., Segan, L., Mitra, B., Smith, K., Finn, J. and Bernard, S. (2017) Changing Target Temperature from 33°C to 36°C in the ICU Management of Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A before and after Study. *Resuscitation*, **113**, 39-43. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.01.016>
- [27] Nutma, S., Tjepkema-Cloostermans, M.C., Ruijter, B.J., Tromp, S.C., van den Bergh, W.M., Foudraïne, N.A., Kornips, F.H.M., Drost, G., Scholten, E., Strang, A., et al. (2022) Effects of Targeted Temperature Management at 33°C vs. 36°C on Comatose Patients after Cardiac Arrest Stratified by the Severity of Encephalopathy. *Resuscitation*, **173**, 147-153. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2022.01.026>
- [28] Fernando, S.M., Di Santo, P., Sadeghirad, B., Lascarrou, J.B., Rochweg, B., Mathew, R., Sekhon, M.S., Munshi, L., Fan, E., Brodie, D., et al. (2021) Targeted Temperature Management Following Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Temperature Targets. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1078-1088. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06505-z>
- [29] Polderman, K.H. and Varon, J. (2020) Targeted Temperature Management after Cardiac Arrest: And the Optimal Target Is...? *Resuscitation*, **146**, 263-265. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2019.11.028>
- [30] Laurent, I., Adrie, C., Vinsonneau, C., Cariou, A., Chiche, J.D., Ohanessian, A., Spaulding, C., Carli, P., Dhainaut, J.F. and Monchi, M. (2005) High-Volume Hemofiltration after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Study. *JACC: Journal of the American College of Cardiology*, **46**, 432-437. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.039>
- [31] Deye, N., Cariou, A., Girardie, P., Pichon, N., Megarbane, B., Midez, P., Tonnelier, J.M., Boulain, T., Outin, H., Delahaye, A., et al. (2015) Endovascular versus External Targeted Temperature Management for Patients with Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized, Controlled Study. *Circulation*, **132**, 182-193. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012805>
- [32] Matsumoto, S., Kuno, T., Mikami, T., Takagi, H., Ikeda, T., Briasoulis, A., Bortnick, A.E., Sims, D., Katz, J.N., Jentzer, J., et al. (2022) Effect of Cooling Methods and Target Temperature on Outcomes in Comatose Patients Resuscitated from Cardiac Arrest: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Trials. *American Heart Journal*, **256**, 73-84. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.11.005>
- [33] Lyden, P., Ernstrom, K., Cruz-Flores, S., Gomes, J., Grotta, J., Mullin, A., Rapp, K., Raman, R., Wijman, C. and Hemmen, T. (2012) Determinants of Effective Cooling during Endovascular Hypothermia. *Neurocritical Care*, **16**, 413-420. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9688-y>
- [34] Stanger, D., Kawano, T., Malhi, N., Grunau, B., Tallon, J., Wong, G.C., Christenson, J. and Fordyce, C.B. (2019) Door-to-Targeted Temperature Management Initiation Time and Outcomes in Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Insights from the Continuous Chest Compressions Trial. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e012001. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012001>
- [35] Glover, G.W., Thomas, R.M., Vamvakas, G., Al-Subaie, N., Cranshaw, J., Walden, A., Wise, M.P., Ostermann, M., Thomas-Jones, E., Cronberg, T., et al. (2016) Intravascular versus Surface Cooling for Targeted Temperature Management after Out-of-Hospital Cardiac Arrest—An Analysis of the TTM Trial Data. *Critical Care (London, England)*, **20**, Article No. 381. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1552-6>
- [36] Lu, X., Ma, L., Sun, S., Xu, J., Zhu, C. and Tang, W. (2014) The Effects of the Rate of Postresuscitation Rewarming Following Hypothermia on Outcomes of Cardiopulmonary Resuscitation in a Rat Model. *Critical Care Medicine*, **42**, e106-113. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a63fff>
- [37] Gillies, M.A., Pratt, R., Whiteley, C., Borg, J., Beale, R.J. and Tibby, S.M. (2010) Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest: A Retrospective Comparison of Surface and Endovascular Cooling Techniques. *Resuscitation*, **81**, 1117-

1122. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.05.001>
- [38] Diring, M.N. (2004) Treatment of Fever in the Neurologic Intensive Care Unit with a Catheter-Based Heat Exchange System. *Critical Care Medicine*, **32**, 559-564. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000108868.97433.3F>
- [39] Lee, B.K., Jeung, K.W., Jung, Y.H., Lee, D.H., Lee, S.M., Cho, Y.S., Heo, T., Yun, J.G. and Min, Y.I. (2017) Relationship between Timing of Cooling and Outcomes in Adult Comatose Cardiac Arrest Patients Treated with Targeted Temperature Management. *Resuscitation*, **113**, 135-141. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.12.002>
- [40] Lindsay, P.J., Buell, D. and Scales, D.C. (2018) The Efficacy and Safety of Pre-Hospital Cooling after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care (London, England)*, **22**, Article No. 66. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1984-2>
- [41] Haugk, M., Testori, C., Sterz, F., Uranitsch, M., Holzer, M., Behringer, W. and Herkner, H. (2011) Relationship between Time to Target Temperature and Outcome in Patients Treated with Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. *Critical Care (London, England)*, **15**, R101. <https://doi.org/10.1186/cc10116>
- [42] Panchal, A.R., Bartos, J.A., Cabañas, J.G., Donnino, M.W., Drennan, I.R., Hirsch, K.G., Kudenchuk, P.J., Kurz, M.C., Lavonas, E.J., Morley, P.T., et al. (2020) Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, **142**, S366-S468. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000916>
- [43] Callaway, C.W., Donnino, M.W., Fink, E.L., Geocadin, R.G., Golan, E., Kern, K.B., Leary, M., Meurer, W.J., Peberdy, M.A., Thompson, T.M., et al. (2015) Part 8: Post-Cardiac Arrest Care: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*, **132**, S465-S482. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000262>
- [44] Kirkegaard, H., Søreide, E., de Haas, I., Pettilä, V., Taccone, F.S., Arus, U., Storm, C., Hassager, C., Nielsen, J.F., Sørensen, C.A., et al. (2017) Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome after Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **318**, 341-350. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.8978>
- [45] Shankaran, S., Laptook, A.R., Pappas, A., McDonald, S.A., Das, A., Tyson, J.E., Poindexter, B.B., Schibler, K., Bell, E.F., Heyne, R.J., et al. (2014) Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU among Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **312**, 2629-2639. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16058>
- [46] Rivera-Lara, L., Cho, S.M. and Geocadin, R.G. (2021) Sweeping TTM Conclusion May Deprive Many Post-Arrest Patients of Effective Therapy. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1509-1510. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06529-5>
- [47] Li, P., Sun, Z., Tian, T., Yu, D., Tian, H. and Gong, P. (2022) Recent Developments and Controversies in Therapeutic Hypothermia after Cardiopulmonary Resuscitation: A Narrative Review. *The American Journal of Emergency Medicine*, **64**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.11.002>