

重症监护室常见病症的体温管理研究现状

李硕思¹ 熊波² 宋娟¹ (通讯作者)

1. 上海中医药大学附属普陀医院急诊重症监护室 上海 200062
2. 上海市宝山区中西医结合医院药剂科 上海 201999

摘要: 体温作为人体的一项基本生命体征,对疾病的发生、进展变化及临床治疗都有不可替代的作用。对于患者体温的监控是重症医护人员临床工作的一项重要内容,然而对于不同的疾病,其对体温的管控要求是不尽相同的,其中对于心脏骤停、脓毒症、接受CRRT治疗、颅脑损伤、围术期患者的病情康复甚至预后起着重要作用。文章旨在综合重症监护室内常见病症的体温管理的相关研究,对上述常见疾病对体温管控要求作一概述,以了解目前体温管理在ICU临床工作中的理论依据和研究现状。
关键词: 重症监护室; 体温管理; 心脏骤停; 脓毒症; CRRT; 颅脑损伤; 围术期

Research status of temperature management of common diseases in intensive care unit

Shuosi Li¹ Bo Xiong² Juan Song¹ (corresponding author)

1. Emergency Intensive Care Unit, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062
2. Department of Pharmacy, Shanghai Baoshan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 201999

Abstract: As a basic vital sign of the human body, body temperature plays an irreplaceable role in the occurrence, progression and clinical treatment of diseases. The monitoring of the patient's body temperature is an important part of the clinical work of intensive care medical staff. However, the requirements of body temperature control are different for different diseases, which play an important role in the rehabilitation and even prognosis of patients with cardiac arrest, sepsis, CRRT treatment, craniocerebral injury, and perioperative period. The purpose of this article is to comprehensively study the temperature management of common diseases in intensive care room, and to summarize the requirements of temperature management for the above common diseases, so as to understand the theoretical basis and research status of temperature management in the clinical work of ICU.

Keywords: Intensive care unit; Body temperature management; Cardiac arrest; Sepsis; CRRT; Craniocerebral injury; Perioperative period

引言:

体温调节是一种基本的稳态功能,由包括人类在内的等温动物的中枢神经系统控制。中央体温调节系统通过升高体核温度来防御宿主对入侵病原体的侵害,这种反应即为发热。发热是重症监护室(Intensive care unit, ICU)常见的临床体征,但对机体的作用有利有弊。发热是机体(宿主)感染时的正常反应,并可用来评估感染状况,而适度的体温升高可使人体免疫功能增强,有助于清除外来致病微生物,对机体具有保护作用。但是,过度的体温升高给组织器官造成功能损害和较高的代谢负担,不良预后的风险增加同样,较低的体温治疗对减少心脏骤停后在缺血性损伤等并发症方面起着主要作用^[1],且被建议用于神经保护性干预措施已有多数^[2],而体温过低则导致机体感染程度的加重、血清胆红素浓度升高、中枢神经功能系统、凝血功能障碍和其他并发症,使患者病死率增加。

因此,目标性体温管理(Targeted Temperature Management, TTM)^[3]在ICU救治中就显得十分必要。TTM包括治疗性低体温(TH)、受控正常体温和发热治疗^[4],在ICU中,不同的疾病对体温的要求不尽相同^[5],随着近年重症医学的发展,重症临床的逐渐规范,重症治疗也要求应以个体病情指标为导向的定量的目标性的治疗^[6]。现就重症监护室内常见病症下的体温状况予以讨论进行主动温度管理的作用与意义。

1 心脏骤停

心脏骤停时全脑立即处于一种完全缺血缺氧状态;心脏自主循环恢复后再灌注损伤,脑组织则又发生一系列继发性病理生理改变,均可导致脑组织损害。随着医

学的进步,人们日益认识到心肺复苏的同时必须重视脑功能的恢复,故而脑复苏是心肺复苏的最终目标^[7]。而较低的体温控制被建议用于神经保护性干预措施已有多数^[2],由于体温每降低1℃,代谢率就会降低5%到7%,

故 TTM 可使代谢减慢、减少氧耗从而对机体发挥保护作用^[3]。研究显示低温治疗能改善复苏后昏迷患者的存活率和脑功能预后^[8]。低温(人体核心温度 $<35^{\circ}\text{C}$,可有不同程度分类)可能通过减弱或逆转诸病理生理过程、颅脑能量代谢的中断,线粒体功能障碍,钙离子稳态的丢失,细胞过度兴奋性毒性,氧自由基的产生和细胞凋亡^[9]等多种机制,来改善神经系统结果并降低死亡率^[3]。

出于中低温对脑神经的保护作用及发热与较差预后的相关性考量,据欧洲复苏理事会(ERC)和欧洲重症监护医学协会(ESICM)2021年发布的复苏后治疗指南(复苏和护理部分)提示:对于院外心脏骤停(Out-of-hospital cardiac arrest, OHCA)或院内心脏骤停(In-of-hospital cardiac arrest, IHCA)任何初始心律后仍无反应的成人,建议有目标性的体温管理(TTM);目标温度保持在 32 至 36°C 之间的恒定值,持续至少24小时^[10]。而由于TTM(诱导低体温 $32\sim 36^{\circ}\text{C}$)后的发热也被称为反跳性高体温,与预后不良有关,故对于仍处于昏迷状态的患者,心脏骤停患者恢复自主循环(return of spontaneous circulation, ROSC),复苏后至少72小时内避免发热($>37.7^{\circ}\text{C}$);建议在重症监护室中配合使用^[11]短效镇静剂和阿片类、神经肌肉阻滞等类药物配合治疗,以防止不可避免的,热量产生颤抖^[12]。但由于IHCA和OHCA因为在流行病学和自然病程上的不同^[13],OHCA和IHCA之间的生存至出院率以及心脏骤停后良好神经系统结局和功能状态的可能性差异很大。与OHCA患者相比,IHCA患者经心肺复苏术治疗的预后更好^[14],然而,相对而言目前对OHCA危重病人体温管理的研究或许更加地深入^[15-17]。且有研究显示,与正常体温相比,轻度、中度或深度低体温可能不会改善OHCA后的生存率或功能结局^[18]。

2 脓毒症

2.1 发热

脓毒症是由感染引起的全身性炎症反应综合征,绝大部分脓毒症患者都会伴随着发热(另有小部分患者会出现低体温)。既往很多临床及实验研究^[19]都证实发热不仅有益,还能够增加脓毒症患者的生存率。发热能够明显增加中性粒细胞迁移趋化性、超氧化物的产生、热休克蛋白的合成、吞噬细胞的吞噬作用、增加抗体的合成和活性及补体的激活^[20];适度发热可以提高内毒素效应,与免疫应答相关的细胞因子增加,有利于抵御外来细菌感染,且生理范围内的发热还能够增加体内抗生素的活性^[21]。

然而,高热与持续性的发热显然是不利的。高热过程明显提高基础代谢率,加重线粒体功能障碍,影响细胞呼吸和ATP的合成以及细胞的收缩功能;加重缺血

缺氧,使糖酵解增强,高能磷酸化合物生成减少,导致乳酸增多及酸中毒^[20]。最终,可使病情进一步加重甚至诱发多脏器功能障碍综合征等。

2.2 低温

目标温度管理(TTM)常用于预防发热、维持正常体温或诱导体温过低^[3]。动物研究表明,体温降低会导致代谢需求减少,特别是通过减少葡萄糖和氧气代谢,同时形成良好的三磷酸腺苷平衡^[22],同时还能够抑制中性粒细胞迁移、抑制吞噬作用及减少促炎症因子的产生^[20]。Fonseca MT等研究显示脓毒症患者出现的自发性低体温或类似于调节性低温,以应对全身性炎症反应时的发热,即自发性低体温体现的可能是一种保护机制^[23]。而基于动物研究^[24],低体温对严重的全身炎症和感染有益。目前正在进行临床II/III期试验(冷却和幸存化脓性休克;NCT01455116),试验结果将是有助于阐明低温在脓毒症治疗中的作用^[25]。脓毒症导致明显的代谢性酸中毒,而诱导的轻度低体温(34°C)会延迟实验性脓毒症期间细胞因子的演变和代谢性酸中毒^[26]。而脓毒症与凝血功能障碍也密切相关。2015年Thromb Res杂志发表的丹麦人的一项RCT研究发现,根据TEG数据,一组低凝或高凝状态的严重脓毒症/脓毒性休克患者接受24小时的 $32\sim 34^{\circ}\text{C}$ 治疗性低温后在低温维持期表现为凝血功能障碍得到改善,并且这一作用持续至复温后^[27]。

在脓毒症患者中经常观察到发热和低温,体温控制对预后的影响仍在争论中。也有研究认为^[28],体温控制对脓毒症死亡率的降低无任何改善作用。但对于是否存在一个最有利于脓毒症患者预后的体温范围是未来的一个研究方向。

3 CRRT

连续肾脏替代疗法(CRRT)通常用于受严重急性肾损伤影响的重症患者,通过对溶质和容量进行控制,优化酸碱和电解质平衡。可用于治疗感染性休克、热射病、肝衰竭以及横纹肌溶解综合征等的病症,是一种重要的多脏器保护及生命支持手段。

CRRT治疗时患者的血液通过体外循环而暴露于室温下,而加入的置换液温度低于人体体温,大量液体交换使得体外循环的热量丢失,产生降温效应,可造成患者体温下降。Max Bell等指出^[29]超过40%的CRRT患者出现体温过低。而Akhoundi等研究报道^[30],CRRT期间体温 $<35^{\circ}\text{C}$ 的患者可达44%。体温过低会使患者出现生理性改变,如降低基础代谢率,减弱心血管、氧合、凝血、肾脏、神经功能,对患者造成不舒适体验。有时甚至可能掩盖发热,从而延缓识别感染并及时施用抗生素。

临床中常对行CRRT治疗的患者给予有效的低体温

防治以减轻并发症,如:准确记录患者 24h 的出入量及超滤量,警惕因有效循环量不足或末梢灌注差致体温过低,并成立 CRRT 护理小组,优化操作期间的温度、湿度调控等护理干预可显著调整患者体温,减少低体温及寒颤的发生率,提高患者舒适度,有利于机体的康复^[31],必要时亦可借助一些外部设备(如强制空气患者加温)达到控温效果。但另一方面,CRRT 应用于非肾脏疾病时主要是为了清除炎症介质,抢救多发性创伤、烧伤、急性重症胰腺炎等患者,而这些患者大多有体温升高的表现。在 CRRT 治疗中,由于大量置换液的输入以及体外循环丢失热量造成的低温,有助于患者降低体温和自身的康复。如对于心脏复苏后综合征(post-cardiac arrest syndrome, PCAS),动物试验显示出早期初始的 CRRT 成功诱导了快速低温^[32],而事实上,CRRT 相关降温可能是通过恢复血管张力改善脓毒性危重患者整体血流动力学参数的因素之一^[33]。

4 颅脑损伤

颅脑损伤时,发热会增加神经兴奋毒性,加速自由基产生,增加缺血性去极化,并使血脑屏障造成巨大改变等。故而在疾病急性期阶段应对神经危重症患者通常进行发热控制。体温是继发性脑损伤(主要包括颅内血肿和脑水肿)的重要监测指标^[34],对于重型颅脑损伤患者可采用维持正常生理体温的 TTM,经常规治疗后仍有顽固性颅内高压时,可使用 TTM 以降低 ICP,目标温度为 32~35℃。TTM 对保护脑神经的机制主要包括以下几方面^[35]:(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。

有研究显示,轻度低体温(目标身体温度介于 32~35℃之间)治疗有助于改善严重创伤性脑损伤(sTBI)患者的长期神经康复,但不能降低患者的总体死亡率^[36];然而,又有研究显示,重型颅脑损伤患者中,与

正常体温相比,早期预防性低体温未明显改善受伤后 6 个月的神经系统预后。研究并不支持早期预防性低体温在重型颅脑损伤患者中的应用^[37]。另有研究显示,脑温昼夜节律性是脑损伤后生存的最强单一预测因子之一。有节律的脑温昼夜变化是人类大脑生理学病理生理学区分开来的一种方式,而非是绝对的脑温^[38]。

由上,对于无论何种原因的颅脑损伤,发热都很常见并可能导致不良预后。这种情况下,控制发热是 ICU 医生面临的一个重大挑战。尽管现有研究有限,但提示 TTM 可能会出现副作用,且未显示明显临床获益。因此在未来大型研究结果出现之前,可以考虑根据患者情况进行个性化发热管理^[39]。

5 围术期

围术期低体温是指各种原因导致的围术期患者核心体温低于 36℃^[40],其多发生于麻醉或手术过程中,并不包括人为控制性降温。1997 年, Sessler 在《新英格兰医学杂志》刊文提出了“围手术期低体温”的概念;国家麻醉专业质量控制中心、中华医学会麻醉学分会组织专家撰写了《围手术期患者低体温防治专家共识(2017)》,并着重指出应将围手术期意外低体温与医疗为目的的控制性低体温相区别^[41]。其中前者围手术期意外低体温(inadvertent perioperative hypothermia, IPH),是指围手术期由于各种原因导致机体核心体温<36℃的现象,是围手术期最常见的并发症,发生率为 7%~90%^[41]。IPH 可导致围术期心血管不良事件、术口感染、凝血/纤溶功能障碍、输血需求增加、麻醉药物效能和代谢改变、患者术后苏醒推迟、留观时间延长和寒战不适等升高风险。由此,制定了围手术期患者低体温评估和防治的具体操作流程,涵盖术前、术中和术后 3 个阶段,使得保持患者核心体温正常 $\geq 36^\circ\text{C}$ 。研究显示,围手术期进行低体温控制有助于肌肉松弛的恢复,缩短苏醒时间,减少 PACU 滞留时间,提升手术患者麻醉围手术期安全性^[42]。并对患者手术结果和术后病程有着积极作用。

结 论:

综上,对于重症监护室内常见的病症,目标性体温管理(TTM)治疗在不同疾病中的研究及临床运用仍存在着较大甚至极端争议。对于心脏骤停患者,建议进行 TTM(32 至 36℃),且 TTM 对院内心脏骤停(IHCA)患者疗效更为适宜;TTM 对脓毒症预后的影响目前争论较大,甚至有认为体温控制对脓毒症死亡率的降低无任何改善作用;对于行 CRRT 治疗的患者应给予有效的体温管控防治并减轻低体温相关的并发症;对于重度脑损伤患者的 TTM 有助于降低 ICP,但对于

神经系统预后仍有较大争议;不同的体温管控对患者病死率及远期预后仍不明朗,高质量随机证据甚至表明^[43]:治疗性低体温与危重患者死亡率较高相关,而良好的神经系统结局与正常体温相比无差异;虽然在特定情况下仍存在可能有益于治疗的低体温管控,但最好避免在国际指南(成人心脏骤停和新生儿缺氧缺血性脑病)以外的环境常规应用治疗性低体温。由鉴于此,为避免医源性的体温管控方面的不当并发症,目前在临床上至少在重症监护室内对国际指南(成人心脏骤停和新生儿缺氧缺血性脑病)以外的重症患者维持正常的体温是相对合

适的。

参考文献：

- [1] Taccone F S. High Quality Targeted Temperature Management (TTM) After Cardiac Arrest[J]. *Critical Care*, 2020, 24(1). DOI:10.1186/s13054-019-2721-1.
- [2] Sadan O. Therapeutic Hypothermia in Critically Ill Patients: The Role of Hypothermia in the Critical Care Toolbox[J]. *Critical Care Medicine*, 2020, 48(7):1089 - 1090.
- [3] Ahmad M Omaid. Targeted Hypothermia Temperature Management[J]. *StatPearls [Internet]*, 2022(5).
- [4] Madden LK. The Implementation of Targeted Temperature Management: An Evidence-Based Guideline from the Neurocritical Care Society[J]. *Neurocritical Care*, 2017, 27(3):468-487.
- [5] John J Marini. *Critical Care Medicine: The Essentials and More*[M]. Philadelphia: lippincott williams&wilkins, 2019:596-608.
- [6] 刘大为. 重症治疗: 群体化、个体化、器官化[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(5):337-341.
- [7] 刘大为. *重症医学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017:416.
- [8] Hypothermia after Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest[J]. *New England Journal of Medicine*, 2002, 346(8):549-556.
- [9] Joseph E Parrillo. *Critical Care Medicine: principles of diagnosis and management in the adult (fifth edition)*[M]. Philadelphia: elsevier, 2019:8.
- [10] Nolan JP. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care[J]. *Intensive Care Med*, 2021(47):369-421.
- [11] Jerry P Nolan. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine guidelines 2021: post-resuscitation care[J]. *Intensive Care Med*, 2021(47):369-421.
- [12] John J Marini. *Critical Care Medicine: The Essentials and More*[M]. Philadelphia: lippincott williams&wilkins, 2019:434.
- [13] Moskowitz A. In-hospital cardiac arrest: are we overlooking a key distinction[J]. *Current Opinion in Critical Care*, 2018, 24(3):151-157.
- [14] Maria Høybye. In-Hospital vs. Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Patient Characteristics and Survival[J]. *Resuscitation*, 2021, 1(158):157-165.
- [15] Kirkegaard H. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital[J]. *Cardiac Arrest*, 2017, 25, 318(4): 341 - 350.
- [16] Abazi L. Long-term survival in out-of-hospital cardiac arrest patients treated with targeted temperature control at 33 ° C or 36 ° C: A national registry study[J]. *Resuscitation*, 2019(143):142-147.
- [17] Shiva P Ponamgi, Saraschandra Vallabhajosyula. In adults with coma after out-of-hospital cardiac arrest, hypothermia vs. normothermia did not reduce 6-month mortality[J]. *Ann Intern Med*, 2021, 174(11):126.
- [18] Fernando SM. Targeted temperature management following out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and network meta-analysis of temperature targets[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(10):1078-1088.
- [19] Kushimoto S. Impact of Body Temperature Abnormalities on the Implementation of Sepsis Bundles and Outcomes in Patients With Severe Sepsis: A Retrospective Sub-Analysis of the Focused Outcome Research on Emergency Care for Acute Respiratory Distress Syndrome, Sepsis and Trauma Study[J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(5):691-699.
- [20] 袁丁. 脓毒症休克的体温控制[J]. *中西医结合心血管病杂志*, 2016, 4(19):11-12.
- [21] 毛小强. 体温高峰与重症监护室内脓毒症患者预后的相关性[J]. *温州医科大学学报*, 2018, 48(8):582-586.
- [22] Yenari MA. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012(13):267-278.
- [23] Fonseca MT, Rodrigues AC, Cezar LC, et al. Spontaneous hypothermia in human sepsis is a transient, self-limiting and non-terminal response [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2016, 120(12):1394-401.
- [24] Garami A. Fever and hypothermia in systemic inflammation[J]. *Handbook of Clinical Neurology*, 2018(157):565-597.
- [25] Ding W. Therapeutic mild hypothermia improves early outcomes in rats subjected to severe sepsis[J]. *Life Sciences*, 2018(199):1-9.
- [26] Léon K. Effect of Induced Mild Hypothermia on Acid-Base Balance During Experimental Acute Sepsis in Rats[J]. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*, 2015;5(3):163-170.
- [27] Johansen ME. Mild induced hypothermia: effects on sepsis-related coagulopathy - results from a randomized controlled trial[J]. *Thromb Res*, 2015, 35(1):175-82.

- [28] Zhang Z. Antipyretic Therapy in Critically Ill Patients with Sepsis: An Interaction with Body Temperature[J]. PLOS ONE, 2015, 10(3):1-11.
- [29] Bell M, Ronco C, Hansson F, et al. Hypothermia during CRRT, a comparative analysis[J]. Acta Anaesthesiologica Scandinavica, 2020, 64(8):1162-1166.
- [30] Akhoundi A. Incidence of adverse events during continuous renal replacement therapy[J]. Blood Purif, 2015, 39(4):333-339.
- [31] 王道霞, 吴克艳. 重症患者持续性肾脏替代治疗中低体温的护理干预[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2020, 18(1):37-39.
- [32] Xu Jiefeng. Early Initiation of Continuous Renal Replacement Therapy Induces Fast Hypothermia and Improves Post-Cardiac Arrest Syndrome in a Porcine Model[J]. SHOCK, 2019, 52(4), 456 - 467.
- [33] Zaccaria Ric ci. Technical Complications of Continuous Renal Replacement Therapy[J]. Contrib Nephrol, 2018(194):99-108.
- [34] 《加重继发性脑损伤危险因素防治专家共识》专家组. 颅脑创伤后加重继发性脑损伤的危险因素防治专家共识[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(3):241-253.
- [35] 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等. 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[J]. 中华急诊医学杂志 2019, 28(3):282-291.
- [36] Huang H. Effect of mild hypothermia on prognosis of patients with severe traumatic brain injury: A meta-analysis with trial sequential analysis[J]. Australian Critical Care. 2020, 33(4):375-381.
- [37] Cooper DJ. Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury[J]. JAMA, 2018, 320(21).
- [38] Nina M Rzechorzek. A daily temperature rhythm in the human brain predicts survival after brain injury[J]. Brain. 2022 Jun 13; awab466.
- [39] Elisa Gouvea Bogossian. Fever management in acute brain injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2022, 28(2):130-137.
- [40] Riley C, Andrzejowski J. Inadvertent perioperative hypothermia[J]. BJA Education, 2018, 18(8):227-233.
- [41] 国家麻醉专业质量控制中心, 中华医学会麻醉学分会. 围手术期患者低体温防治专家共识(2017)[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(6):352-358.
- [42] 李娟. 围手术期低体温控制对术后 PACU 出室时间影响的研究[J]. 麻醉安全与质控 (Perioperative Safety and Quality Assurance), 2020(5):297-300.
- [43] Kim J H. Therapeutic Hypothermia in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of High Quality Randomized Trials[J]. Crit Care Med, 2020, 48(7):1047-1054.

作者简介: 李硕思, (1988-), 男, 硕士, 主治医师, 主要研究方向: 重症医学临床与研究。