

DOI:10.16781/j.0258-879x.2021.02.0171

· 专题报道 ·

治疗性低温用于急性缺血性脑卒中的研究进展

花伟龙, 张磊, 李翥, 刘鹏, 张永鑫, 李子付, 沈红健, 邢鹏飞, 张永巍, 洪波, 杨鹏飞*, 刘建民
海军军医大学(第二军医大学)长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] 血管内治疗是急性大血管闭塞性缺血性脑卒中的标准治疗方法之一, 然而即使血管成功再通, 仍有一部分患者预后不良。治疗性低温是目前极具研究价值的神经保护方法, 其有显著改善患者预后的潜力, 但疗效尚不明确。本文就治疗性低温用于急性缺血性脑卒中的研究进展进行综述。

[关键词] 缺血性脑卒中; 血管内治疗; 治疗性低温; 神经保护

[中图分类号] R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2021)02-0171-06

Therapeutic hypothermia in treatment of acute ischemic stroke: an advance

HUA Wei-long, ZHANG Lei, LI He, LIU Peng, ZHANG Yong-xin, LI Zi-fu, SHEN Hong-jian, XING Peng-fei, ZHANG Yong-wei, HONG Bo, YANG Peng-fei*, LIU Jian-min

Stroke center, Changhai Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Endovascular treatment is one of the standard treatments for acute large vessel occlusive ischemic stroke. However, a considerable number of patients still have poor outcomes, even if they achieved successful reperfusion. Therapeutic hypothermia is an attractive neuroprotective method and has a potential to significantly improve patient prognosis, despite its uncertain efficacy. This review sums up the research progress of therapeutic hypothermia in the treatment of acute ischemic stroke.

[Key words] ischemic stroke; endovascular treatment; therapeutic hypothermia; neuroprotection

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2021, 42(2): 171-176]

血管内治疗已成为急性大血管闭塞性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke with large vessel occlusion, AIS-LVO)的首选治疗方法, 能够显著提高血管再通率、改善患者临床结局。尽管目前 AIS-LVO 的血管再通率达到了 90% 以上, 但是获得良好预后的患者占比仍不足 50%^[1]。如果有合适的神经保护方法, 或许能改善患者预后。治疗性低温(therapeutic hypothermia, TH)是极具研究价值的神经保护方法之一^[2], 其可以抑制多种原因导致的缺血和缺血/再灌注损伤引起的细胞死亡与凋亡^[3], 在心肺复苏后的缺血缺氧性脑病^[4]、严重创伤性颅脑损伤^[5]的治疗中都被证明具有改善预后的作用。在 AIS-LVO 的患者中, 也有研究证实 TH 可以减少核心梗死体积和减轻脑水肿^[6-7], 但 TH 能否改善临床预后有待进一步研究。本文就 TH 的定

义、启动时间窗与维持时间、诱导方法、疗效、作用机制、并发症与防治等方面展开综述。

1 TH 的定义

TH 是指为了达到治疗目的而将体温控制性地降低到一定的低温状态, 一般分为轻度低温(33~35 °C)、中度低温(28~32 °C)、深度低温(17~27 °C)、超深低温(4~16 °C), 前两者又被合称为亚低温。

2 TH 的启动时间窗与维持时间

TH 的最佳启动时间目前尚无定论。研究表明, 用大鼠海马组织制备的缺血缺氧体外模型, 在恢复供氧后 1~8 h 开始实施低温干预可产生较佳的神经保护效果^[8]。利用啮齿类动物的实验研究

[收稿日期] 2020-10-08 **[接受日期]** 2020-12-18

[基金项目] 上海市卫生和计划生育委员会智慧医疗专项研究项目(2018ZHYL0218)。Supported by Special Research Project for Wise Information Technology of Medicine of Shanghai Health and Family Planning Commission (2018ZHYL0218)。

[作者简介] 花伟龙, 硕士生。E-mail: hua_6872@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-31161795, E-mail: p.yang@vip.163.com

发现,在永久性血管闭塞脑卒中模型中,缺血开始60 min内启动降温和在暂时性血管闭塞脑卒中模型中缺血开始180 min内启动降温,均可观察到梗死灶体积缩小,并且相对更低的温度、更长的持续时间和成功获得再灌注似乎与缺血后TH的疗效相关^[9],之后的动物实验和临床研究中普遍采用再灌注后即刻行TH^[10-12]。

关于TH的最佳持续时间,体外实验研究表明,更长的低温时间可更好地减少细胞死亡、改善细胞功能^[13]。动物实验研究也进一步表明,缺血后维持更长时间的TH与更好的预后有关^[14]。而在临床实践中,考虑到低温过程中伴随的肺部感染及心律失常等并发症可能造成严重损伤^[11,15],并且不同于动物实验观察到的短期结果,临床更追求远期预后,对于TH的最佳持续时间仍需进一步明确。

3 TH的诱导方式

3.1 全身低温 早期的全身低温主要是通过乙醇擦浴、水床、冰袋、冰毯^[16]等方式进行体表降温,但是操作较为烦琐,核心体温也难以控制^[17]。后期出现的静脉内低温诱导能使温度控制得更加精确。De Georgia等^[18]将血管内降温装置放置在接受TH患者的下腔静脉内,利用热交换导管诱导低温,但是会引起核心体温降低、血栓形成等并发症。Kollmar等^[19]通过静脉滴注冷盐水(4℃)诱导低温联合静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中,可显著降低体温且不良反应少。EuroHYP-1研究则采取降低体表温度联合血管内输注冷生理盐水的方法降低全身体温,但由于试验提前终止,未能获得研究结果^[20]。目前,全身血管内TH由于并发症的存在疗效尚未明确,但其具有改善存活患者神经功能缺损的效果^[10,21-22]。

3.2 药物诱导低温 目前有8类具有低温效应的药物,包括大麻素、阿片类药物、瞬时受体电位香草酸亚型1(transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1)、神经降压素、甲状腺素衍生物、多巴胺、一些气体和腺苷衍生物^[22]。这些药物不仅可以单独用于低温诱导,而且可与物理降温联合使用以实现更快、更稳定的低温诱导。其中TRPV1、神经降压素和甲状腺素衍生物已被证明可在体温调节中发挥作用,可以减少降温过程中发生寒战和心

动过速等代偿性反应^[22]。在另一项联合使用神经降压素受体1激动剂和物理降温诱导低温的脑卒中大鼠模型中发现,两者在加快降温速度、减少核心梗死灶形成、减少细胞死亡、减少血脑屏障损伤、促进脑卒中后神经功能恢复等方面具有协同作用^[23]。两者联合使用提高了常规物理低温的效率和疗效,有助于未来脑卒中治疗过程中TH的临床推广。

3.3 选择性脑部低温(selective brain hypothermia, SBH) 目前认为,低温引起的神经保护依赖于脑温的降低而不需要降低全身温度。SBH是一种仅针对大脑或头部进行诱导低温较新的方法,目的是减少由全身冷却造成的寒战、肺部感染等并发症。迄今为止,在动物实验中已经报道了几种用于神经保护的SBH方法,包括经冰帽冷却、经心室内冷却、颞肌下冷却^[24]及临床中应用的颈动脉冷盐水滴注和鼻咽降温法^[25]等。其中,通过同侧颈动脉进行冷盐水滴注被认为是目前较简便、可行的方法之一^[26-28],可随着血管内治疗在AIS-LVO中应用。颈动脉内冷盐水滴注可以在几分钟内导致脑温选择性下降,靶向降温的速度比传统降温方法快10~30倍,并且对核心体温的影响较小,不会引起显著的全身不良反应,具有更好的可行性和安全性^[28-29]。此外,即使血管内冷却的时间较短,该方法似乎仍可以起到神经保护作用^[27]。一项通过颈动脉内冷盐水滴注进行SBH联合血管内治疗的研究发现,尽管术后90 d临床预后未见明显变化,但仍观察到了最终核心梗死体积减小和临床受益^[30]。然而此种方法需要持续滴注低温液体,可能造成全身容量负荷增加,目前没有能维持较长时间低温的研究报道。此外,动物实验研究发现,采用低温导管将血液体外冷却后经颈动脉回输进行SBH,也可显著减少全身并发症的发生^[31],但该结果有待临床研究进一步证实。

4 TH用于AIS-LVO的疗效探索

多项关于脑卒中后行TH的研究证实了单纯采用低温^[32]、全身低温^[15]和血管内低温^[18]联合静脉溶栓治疗AIS-LVO的安全性和可行性,但并未观察到预后的明显改善,反而低温组有更高的肺炎等并发症风险。对于伴有较大核心梗死体积的AIS-LVO,国内一项对发病48 h内患者予全身血管

内低温的研究发现,低温虽然具有改善神经功能缺损的效果,但并不能降低病死率^[21];同样,在一项探究全身TH联合去骨瓣减压术改善患者预后的效果是否比单纯去骨瓣减压治疗更佳的多中心研究中,也未得到预期的阳性结果,反而是全身低温所致的血小板减少与心律失常、肺炎等并发症发生率显著增加^[33]。

以上研究均未实现缺血脑组织的再灌注,也未能证实联合TH治疗的临床有效性,但当采用静脉溶栓或血管内治疗成功开通血管后,再进行低温干预能否改善临床预后呢?在一项采用线栓法制备大脑中动脉闭塞小鼠模型的研究中,闭塞血管60 min后再灌注,然后降低体温至32~33℃并持续6 h,结果发现TH能明显减小梗死灶体积和减少神经细胞死亡^[34]。在另一项对于狒狒的研究中也观察到了同样的结果^[35]。急性缺血性脑卒中患者在接受静脉溶栓血管再通后,采用TH也可显著降低脑水肿和再灌注后出血转化的风险^[36],改善临床预后。2018年一项血管内治疗联合TH治疗AIS-LVO患者的研究也观察到了核心梗死体积减小和临床受益^[30]。对于Alberta脑卒中早期计算机断层扫描评分(Alberta stroke program early computed tomography score, ASPECTS)为5~7分、具有较大核心梗死体积的患者的研究则显示,早期获得血管再通联合全身亚低温治疗具有改善患者预后的作用^[10],甚至在ASPECTS≤5分的患者中也观察到了临床预后的改善^[11]。由此推测,血管获得成功再通的急性缺血性脑卒中患者更可能从TH中获益。

5 TH对急性缺血性脑卒中的作用机制

低温的脑保护机制尚未完全被了解,没有单一因素可以解释它的神经保护效应。低温不仅在降低脑组织代谢与血流、减轻血脑屏障破坏与细胞水肿等方面发挥作用,而且影响了几乎所有的细胞死亡途径,包括早期的自由基产生、钙离子内流、pH紊乱及较晚期的再灌注损伤和细胞坏死、凋亡与炎症反应等^[37]。

5.1 TH对脑组织代谢和血流的影响 低温的保护作用常被认为与代谢降低和脑血流减少密切相关,并且脑血流量和细胞代谢紧密相关^[38]。低温可改善缺血/再灌注后微血管的形态变化、减轻再灌注

损伤^[26]及降低脑组织的耗氧和葡萄糖代谢^[39]。同时,低温还可以通过保存ATP等高能磷酸盐化合物维持细胞内外的正常离子浓度梯度,维持组织pH稳定、抑制活性氧生成、稳定细胞膜、减少细胞内钙超载^[13],以及防止兴奋性毒性氨基酸(如谷氨酸)的积累或释放等^[37],改善缺血条件下的组织细胞代谢,最终减少由钙离子内流和细胞外谷氨酸积累引起的神经毒性相关细胞死亡。

5.2 TH对细胞水肿和血脑屏障的影响 血脑屏障是由毛细血管内皮细胞、细胞间紧密连接蛋白、基底膜、内皮细胞、星形胶质细胞、周细胞和神经胶质膜及一些载体蛋白构成。TH可保护血脑屏障免受缺血和再灌注损伤,维持血脑屏障形态、功能和代谢等的稳定,避免颅内压过高和脑水肿发生^[40]。轻、中度低温保护血脑屏障免受缺血性损伤破坏的作用可能与低温抑制了可降解细胞外基质的蛋白酶,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)激活有关^[41]。研究证明,活化的MMP可降解参与血脑屏障构成的几种紧密连接蛋白,导致脑水肿、白细胞和血清蛋白内流和脑出血。低温不仅抑制了MMP的蛋白水解活性,还可以减少构成血脑屏障的血管基底膜、细胞外基质蛋白等的降解^[42]。一项基于大鼠模型的研究还发现,脑局部短时低温除减小梗死体积、减轻血脑屏障破坏和细胞水肿外,也可减轻闭塞血管再通后的再灌注损伤^[7]。

5.3 TH对细胞炎症和凋亡的影响 炎症和凋亡常发生在缺血后数小时至数天。导致细胞凋亡的途径分为内源性和外源性途径,内源性被认为起源于细胞内线粒体水平,外源性细胞凋亡是通过细胞表面受体与配体结合导致的。目前认为TH对上述2条凋亡途径都有影响^[37]。低温可通过调节Bcl-2家族成员和不同亚型蛋白激酶C的表达及降低细胞色素C的释放,抑制细胞的内源性凋亡。此外,低温还可通过调节跨膜糖蛋白FAS及其配体的表达,抑制MMP(主要是MMP-2和MMP-9)的表达和活性,从而减少细胞的外源性凋亡^[41,43]。

缺血性脑卒中发生数小时内即可检测到炎症反应。而TH可影响不同时间的多条炎症反应通路^[44]。缺血后小胶质细胞和星形胶质细胞的活化与增殖会激活各种免疫细胞,并促使活性氧、蛋白酶和促炎细胞因子如IL和TNF等释放,这些分子

又进一步激活更多的炎症细胞,导致细胞死亡和炎症激活形成恶性循环^[37,45]。动物实验研究表明,TH可以抑制缺血引起的各种炎症反应,如中性粒细胞浸润、小胶质细胞活化与细胞毒性炎症因子释放^[46]。但目前各种抗炎药物和神经保护剂在临床试验中未显示出预期的效果,由此推测神经炎症反应在缺血过程中并非完全有害,许多炎症成分既有神经毒性作用又有神经保护效果。仅仅依靠抑制缺血性脑卒中发生后的神经炎症反应,似乎并不能对患者的预后起到足够的改善作用。而TH对神经炎症既有刺激作用又有抑制作用,且总体对神经系统的预后有益^[47]。

TH被证明可以抑制或降低脑组织代谢和细胞凋亡蛋白的表达^[41,43],也可以上调或维持与细胞存活和生长有关的蛋白表达^[37],如低温可上调抗凋亡蛋白Bcl-2表达,并促进丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶活化^[48],在葡萄糖代谢和细胞增殖、凋亡、迁移中发挥作用。低温还可以诱导细胞应激反应相关蛋白如热休克蛋白70(heat shock protein 70, HSP70)的表达,以及调节一些miRNA的水平,来达到神经保护的目的^[37]。

6 TH的并发症与防治

TH最主要的并发症为肺部感染、肺水肿^[11,18]、严重的心血管系统并发症(心动过缓、室性心动过速等心律失常及低血压)^[15]及胃肠道出血、电解质紊乱^[21]等,这些并发症主要由核心体温过低引起。采取对核心体温影响较弱的SBH(如颈动脉内生理盐水滴注^[29]、低温导管降温后自体回输^[31]等)或许能减少并发症发生。虽然SBH大部分为有创操作,但可以在血管内治疗开通血管的基础上实施,不会造成额外的创伤。

7 小结

对于急性缺血性脑卒中的神经保护,TH可能是目前唯一有效的方法,但其疗效有待进一步的大规模随机对照试验证实。近年来急性缺血性脑卒中治疗方式发生转变,低温的诱导方式也随之变化,并且由于低温条件下肺部感染等并发症的发生,低温的诱导方式、深度、持续时间及复温标准仍有待进一步探究。随着血管内治疗的不断发展,更早的低温启动时间和更低的温度可能与良好预后相关^[49],

在血管内治疗后即刻行SBH(如颈动脉内冷盐水滴注或血液体外冷却后经颈动脉回输)或许是未来合适的神经保护方式。

[参考文献]

- [1] BARON J C. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14: 325-337.
- [2] 李嵩, 骆银, 杨鹏飞, 刘建民. 缺血性脑卒中神经保护治疗的研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39: 1040-1046.
LI H, LUO Y, YANG P F, LIU J M. Advance in neuroprotective therapy for ischemic stroke[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2018, 39: 1040-1046.
- [3] POLDERMAN K H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(7 Suppl): S186-S202.
- [4] DONNINO M W, ANDERSEN L W, BERG K M, REYNOLDS J C, NOLAN J P, MORLEY P T, et al; ILCOR ALS Task Force. Temperature management after cardiac arrest: an advisory statement by the advanced life support task force of the International Liaison Committee on Resuscitation and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation[J]. *Circulation*, 2015, 132: 2448-2456.
- [5] JIANG J Y, XU W, LI W P, GAO G Y, BAO Y H, LIANG Y M, 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: 771-776.
- [6] SCHWARTZ A E, FINCK A D, STONE J G, CONNOLLY E S, EDWARDS N M, MONGERO L. Delayed selective cerebral hypothermia decreases infarct volume after reperfused stroke in baboons[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, 23: 124-130.
- [7] ZARISFI M, ALLAHTAVAKOLI F, HASSANIPOUR M, KHAKSARI M, REZAZADEH H, ALLAHTAVAKOLI M, et al. Transient brain hypothermia reduces the reperfusion injury of delayed tissue plasminogen activator and extends its therapeutic time window in a focal embolic stroke model[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134: 85-90.
- [8] LAWRENCE E J, DENTCHEVA E, CURTIS K M, ROBERTS V L, SIMAN R, NEUMAR R W. Neuroprotection with delayed initiation of prolonged hypothermia after *in vitro* transient global brain ischemia[J]. *Resuscitation*, 2005, 64: 383-388.
- [9] KRIEGER D W, YENARI M A. Therapeutic

- hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us?[J]. *Stroke*, 2004, 35: 1482-1489.
- [10] HORN C M, SUN C H, NOGUEIRA R G, PATEL V N, KRISHNAN A, GLENN B A, et al. Endovascular reperfusion and cooling in cerebral acute ischemia (ReCLAIM I) [J]. *J Neurointerv Surg*, 2014, 6: 91-95.
- [11] HWANG Y H, JEON J S, KIM Y W, KANG D H, KIM Y S, LIEBESKIND D S. Impact of immediate post-reperfusion cooling on outcome in patients with acute stroke and substantial ischemic changes[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9: 21-25.
- [12] WANG Y, CHOI J H, ALMEKHLAFI M A, ZIEMANN U, POLI S. A system for continuous pre- to post-reperfusion intra-carotid cold infusion for selective brain hypothermia in rodent stroke models[J/OL]. *Transl Stroke Res*, 2020. DOI: 10.1007/s12975-020-00848-3.
- [13] XU S Y, HU Y F, LI W P, WU Y M, JI Z, WANG S N, et al. Intermittent hypothermia is neuroprotective in an *in vitro* model of ischemic stroke[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10: 873-881.
- [14] COLBOURNE F, LI H, BUCHAN A M. Indefatigable CA1 sector neuroprotection with mild hypothermia induced 6 hours after severe forebrain ischemia in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999, 19: 742-749.
- [15] KRIEGER D W, DE GEORGIA M A, ABOU-CHEBL A, ANDREFSKY J C, SILA C A, KATZAN I L, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32: 1847-1854.
- [16] MAYER S A, KOWALSKI R G, PRESCIUTTI M, OSTAPKOVICH N D, MCGANN E, FITZSIMMONS B F, et al. Clinical trial of a novel surface cooling system for fever control in neurocritical care patients[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32: 2508-2515.
- [17] ZWEIFLER R M, VOORHEES M E, MAHMOOD M A, ALDAY D D. Induction and maintenance of mild hypothermia by surface cooling in non-intubated subjects[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2003, 12: 237-243.
- [18] DE GEORGIA M A, KRIEGER D W, ABOU-CHEBL A, DEVLIN T G, JAUSS M, DAVIS S M, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): a feasibility trial of endovascular cooling[J]. *Neurology*, 2004, 63: 312-317.
- [19] KOLLMAR R, SCHELLINGER P D, STEIGLEDER T, KÖHRMANN M, SCHWAB S. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke: a pilot study[J]. *Stroke*, 2009, 40: 1907-1909.
- [20] VAN DER WORP H B, MACLEOD M R, BATH P M, DEMOTES J, DURAND-ZALESKI I, GEBHARDT B, et al; EuroHYP-1 investigators. EuroHYP-1: European multicenter, randomized, phase III clinical trial of therapeutic hypothermia plus best medical treatment vs. best medical treatment alone for acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9: 642-645.
- [21] SU Y, FAN L, ZHANG Y, ZHANG Y, YE H, GAO D, et al. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction[J]. *Stroke*, 2016, 47: 457-463.
- [22] LIU K, KHAN H, GENG X, ZHANG J, DING Y. Pharmacological hypothermia: a potential for future stroke therapy?[J]. *Neurol Res*, 2016, 38: 478-490.
- [23] LEE J H, WEI L, GU X, WON S, WEI Z Z, DIX T A, et al. Improved therapeutic benefits by combining physical cooling with pharmacological hypothermia after severe stroke in rats[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1907-1913.
- [24] CLARK D L, COLBOURNE F. A simple method to induce focal brain hypothermia in rats[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27: 115-122.
- [25] POLI S, PURRUCKER J, PRIGLINGER M, EBNER M, SYKORA M, DIEDLER J, et al. Rapid induction of cooling in stroke patients (iCOOL1): a randomised pilot study comparing cold infusions with nasopharyngeal cooling[J/OL]. *Crit Care*, 2014, 18: 582. DOI: 10.1186/s13054-014-0582-1.
- [26] KURISU K, ABUMIYA T, ITO M, GEKKA M, OSANAI T, SHICHINOHE H, et al. Transarterial regional hypothermia provides robust neuroprotection in a rat model of permanent middle cerebral artery occlusion with transient collateral hypoperfusion[J]. *Brain Res*, 2016, 1651: 95-103.
- [27] KURISU K, ABUMIYA T, NAKAMURA H, SHIMBO D, SHICHINOHE H, NAKAYAMA N, et al. Transarterial regional brain hypothermia inhibits acute aquaporin-4 surge and sequential microvascular events in ischemia/reperfusion injury[J]. *Neurosurgery*, 2016, 79: 125-134.
- [28] ESPOSITO E, EBNER M, ZIEMANN U, POLI S. In cold blood: intraarterial cold infusions for selective brain cooling in stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34: 743-752.
- [29] CHEN J, LIU L, ZHANG H, GENG X, JIAO L, LI G, et al. Endovascular hypothermia in acute ischemic stroke: pilot study of selective intra-arterial cold saline infusion[J]. *Stroke*, 2016, 47: 1933-1935.
- [30] WU C, ZHAO W, AN H, WU L, CHEN J, HUSSAIN M, et al. Safety, feasibility, and potential efficacy of intraarterial selective cooling infusion for stroke patients treated with mechanical thrombectomy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38: 2251-2260.

- [31] WANG C H, LIN Y T, CHOU H W, WANG Y C, HWANG J J, GILBERT J R, et al. Novel approach for independent control of brain hypothermia and systemic normothermia: cerebral selective deep hypothermia for refractory cardiac arrest[J/OL]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9: e32. DOI: 10.1136/neurintsurg-2016-012806.rep.
- [32] SCHWAB S, SCHWARZ S, SPRANGER M, KELLER E, BERTRAM M, HACKE W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction[J]. *Stroke*, 1998, 29: 2461-2466.
- [33] NEUGEBAUER H, SCHNEIDER H, BÖSEL J, HOBHOM C, POLI S, KOLLMAR R, et al. Outcomes of hypothermia in addition to decompressive hemicraniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76: 571-579.
- [34] ZHAO Y, WEI Z Z, LEE J H, GU X, SUN J, DIX T A, et al. Pharmacological hypothermia induced neurovascular protection after severe stroke of transient middle cerebral artery occlusion in mice[J/OL]. *Exp Neurol*, 2020, 325: 113133. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113133.
- [35] SCHWARTZ A E, FINCK A D, STONE J G, CONNOLLY E S, EDWARDS N M, MONGERO L. Delayed selective cerebral hypothermia decreases infarct volume after reperfused stroke in baboons[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2011, 23: 124-130.
- [36] HONG J M, LEE J S, SONG H J, JEONG H S, CHOI H A, LEE K. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45: 134-140.
- [37] YENARI M A, HAN H S. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 267-278.
- [38] YENARI M, KITAGAWA K, LYDEN P, PEREZ-PINZON M. Metabolic downregulation: a key to successful neuroprotection?[J]. *Stroke*, 2008, 39: 2910-2917.
- [39] ANTONIC A, DOTTORI M, LEUNG J, SIDON K, BATCHELOR P E, WILSON W, et al. Hypothermia protects human neurons[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9: 544-552.
- [40] DIETRICH W D, BUSTO R, HALLEY M, VALDES I. The importance of brain temperature in alterations of the blood-brain barrier following cerebral ischemia[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1990, 49: 486-497.
- [41] LEE J E, YOON Y J, MOSELEY M E, YENARI M A. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke[J]. *J Neurosurg*, 2005, 103: 289-297.
- [42] BAUMANN E, PRESTON E, SLINN J, STANIMIROVIC D. Post-ischemic hypothermia attenuates loss of the vascular basement membrane proteins, agrin and SPARC, and the blood-brain barrier disruption after global cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2009, 1269: 185-197.
- [43] LIU L, KIM J Y, KOIKE M A, YOON Y J, TANG X N, MA H, et al. FasL shedding is reduced by hypothermia in experimental stroke[J]. *J Neurochem*, 2008, 106: 541-550.
- [44] ZHAO H, STEINBERG G K, SAPOLSKY R M. General versus specific actions of mild-moderate hypothermia in attenuating cerebral ischemic damage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2007, 27: 1879-1894.
- [45] ZHENG Z, YENARI M A. Post-ischemic inflammation: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. *Neurol Res*, 2004, 26: 884-892.
- [46] WANG Q, TANG X N, YENARI M A. The inflammatory response in stroke[J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184(1/2): 53-68.
- [47] CEULEMANS A G, ZGAVC T, KOOIJMAN R, HACHIMI-IDRISSI S, SARRE S, MICHOTTE Y. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 74. DOI: 10.1186/1742-2094-7-74.
- [48] ZHAO H, SHIMOHATA T, WANG J Q, SUN G, SCHAAL D W, SAPOLSKY R M, et al. Akt contributes to neuroprotection by hypothermia against cerebral ischemia in rats[J]. *J Neurosci*, 2005, 25: 9794-9806.
- [49] LAMPE J W, BECKER L B. State of the art in therapeutic hypothermia[J]. *Annu Rev Med*, 2011, 62: 79-93.

[本文编辑] 杨亚红