



电子、语音版

·综述·

目标体温管理在自发性脑出血治疗中的作用

龚梦麒¹, 彭刚^{1,2,3}, 廖艺玮^{1,2,3}

1. 中南大学湘雅医院, 湖南长沙 410008
2. 国家老年疾病临床医学研究中心(中南大学湘雅医院), 湖南长沙 410008
3. 湖南省脑血管疾病临床医学研究中心(中南大学湘雅医院), 湖南长沙 410008

摘要:自发性脑出血(sICH)由于其高发病率和病死率,在临床医学中仍然是一个巨大的挑战。其病理损伤机制包含原发性与继发性脑损伤的双重作用。由于良好的临床前神经保护结果,低温治疗一直备受关注,但临床试验尚未确定其最终有效性。正在进行的和即将进行的临床试验试图阐明目标体温管理在sICH中的影响。最新进展包括低温联合干细胞移植的协同治疗,以及目标体温管理的个体化应用探索。当前挑战集中于平衡低温的神经保护效应与并发症风险,这些并发症很有可能掩盖了疗效,研究人员正在追求优化的降温方案、整合新技术整合多模态治疗策略及开展高质量临床试验,这对于释放低温的治疗潜力至关重要。该文旨在回顾近年来目标体温管理的相关研究,梳理这一治疗策略相关的基础分子机制、理念形成、临床进展及面临的任务和挑战,以期帮助人们加深理解和继续优化这一治疗策略。

关键词:自发性脑出血;目标体温管理;低温;继发性脑损伤

中图分类号:R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.03.009

The role of targeted temperature management in treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage

GONG Mengqi¹, PENG Gang^{1,2,3}, LIAO Yiwei^{1,2,3}

1. Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

2. National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

3. Hunan Clinical Medical Research Center for Cerebrovascular Diseases, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China

Corresponding author: LIAO Yiwei, Email: yiweiliao@csu.edu.cn

Abstract: Spontaneous intracerebral hemorrhage (sICH) remains a huge challenge in clinical medicine due to its high incidence and mortality rates. The pathogenic mechanism of sICH involves the dual influence of primary and secondary brain injuries. Although therapeutic hypothermia has attracted significant attention due to its promising neuroprotective effect in preclinical studies, its efficacy had not been confirmed in clinical trials. Ongoing and upcoming clinical trials aim to elaborate on the impact of targeted temperature management (TTM) in ICH, and recent advances have focused on synergistic therapies combining therapeutic hypothermia with stem cell transplantation and the exploration of individualized TTM regimens. Current challenges lie in how to balance the neuroprotective effect of therapeutic hypothermia against its risks of complications, which may conceal therapeutic benefits. Researchers are trying to optimize the strategies for reducing body temperature, integrate novel technologies for multimodal therapeutic approaches, and conduct high-quality clinical trials, and such efforts are important for unlocking the full therapeutic potential of therapeutic hypothermia. This article reviews the recent studies on TTM and systematically analyzes its basic molecular mechanisms, conceptual evolution, clinical advances, and existing challenges, in order to deepen the understanding and continuously optimize this therapeutic strategy.

收稿日期:2025-03-18;修回日期:2025-04-16

作者简介:龚梦麒,男,在读硕士研究生,主要从事脑血管疾病及颅脑重症的研究。

通信作者:廖艺玮,Email: yiweiliao@csu.edu.cn。

Keywords: spontaneous intracerebral hemorrhage; targeted temperature management; therapeutic hypothermia; secondary brain injury

自发性脑出血(spontaneous intracranial hemorrhage, sICH)一般指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,具有高发病率和高病死率。2019年世界卒中负担调查数据显示,sICH约占所有脑卒中的10%~20%。在我国,sICH患者约占脑卒中患者的23.4%,这一疾病对患者健康结果的影响尤为严重,大约30%~40%的sICH患者无法在起病的急性期中存活^[1],且在成功送至医院救治的人群中,只有20%的幸存者在6个月内恢复部分的神经功能,这不仅给患者及其家属,也给医疗系统带来了巨大负担^[1]。

sICH预后不良通常与继发性神经元损伤和脑水肿密切相关。继发性神经元损伤是sICH后主要的病理过程之一,它涉及多种复杂的病理生理机制多面恶化患者的神经学预后,从而导致运动、语言及认知功能不可逆损害。而脑水肿作为sICH后常见的并发症,表现为早期的血肿周围组织的水肿及继发性的弥漫性脑肿胀。严重脑水肿和颅内压升高可使30 d病死率达40%~50%,与功能预后之间存在很强的相关性^[2-3]。因此,我们迫切需要探索能够减轻继发性神经元损伤和脑水肿的新疗法。本综述通过整合现有关于治疗性温度调节在管理sICH(特别是低体温)中的作用,进一步推进这种极具挑战性的疾病的治疗策略。

1 sICH的病理生理学

在过去关于sICH的治疗和预后上,人们往往关注于血肿的大小和尽早地进行手术清除血肿。然而近来的诸多临床试验表明,尽早积极的手术治疗并不是决定患者生存及生活质量的唯一因素^[4]。我们逐渐意识到sICH涉及了诸多复杂的病理生理过程,其主要分为原发性脑损伤和继发性脑损伤,我们在不同的时期根据其病理生理学的特点进行针对性的治疗才能最大限度提高患者的预后水平。

1.1 原发性脑损伤

sICH后的原发性脑损伤包括血液外渗对邻近脑结构施加的机械压力所造成的不良后果。在sICH患者中,血管破裂后血液快速地流入脑实质或蛛网膜下腔,血肿的快速扩张会对周围脑组织产生直接的机械压迫和破坏,造成神经元和胶质细胞的坏死,血肿占位效应将导致颅内压升高,压迫周边脑组织,影响脑灌注,这加剧了神经功能恶化和功能障碍,同时,颅内压的增加损害了脑灌注,引发了剪切力的产生,导致微出血现象,促进血肿扩大并加剧脑疝的易感性^[5-6]。过去的研究发现,血肿体积是影响患者功能和病死率的最强绝对因素,出血大于60 mL的患者病死率超过90%^[7]。同时,sICH患者也容易发生缺血性卒中,Harris等^[8]的研究发现,脑出血(intracranial hemorrhage, ICH)的血肿大于17.3 mL缺血性卒中风险显

著增加。

对于存在明显占位效应的出血或者进行性出血的患者,尽早手术治疗有减轻神经功能恶化并改善功能结局的潜力。Hanley等^[5]在2019年公开的一项多中心三期临床试验结果显示,微创手术联合溶栓在改善功能预后方面与传统内科治疗无显著差异,但患者残余血肿体积小于15 mL才能在手术中获益,每减少1 mL血肿,功能预后良好的概率增加10%。这为我们外科治疗ICH提供了循证医学的证据。

1.2 继发性脑损伤

sICH后继发性脑损伤的机制涉及多种病理生理过程,这些过程在血肿形成后逐步发展,导致神经功能进一步恶化。包括发热、激活炎症级联反应、细胞因子的释放、凝血酶以及氧化应激的诱导在内,都属于继发性脑损伤的特征(见图1),并且促使神经元退化^[9]。而在血肿周围水肿中,凝血因子、铁、凝血酶和红细胞等关键成分均可以引发神经元损伤^[10]。

1.2.1 发热

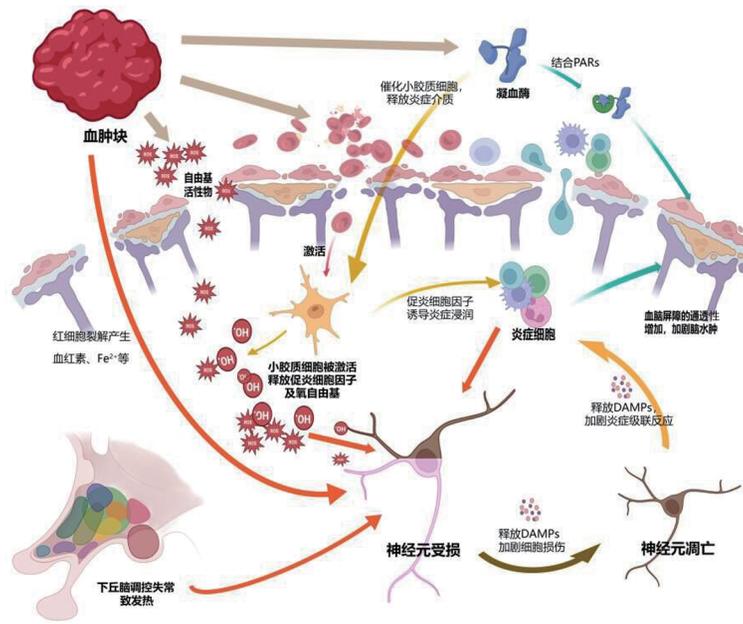
脑损伤后局部或全身炎症反应释放细胞因子[如白细胞介素-1(Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)],作用于下丘脑体温调节中枢,引发发热,这种机制与继发性损伤中的炎症级联反应密切相关。发热增加了大脑的代谢率并加速了继发性神经元死亡,促进了血肿扩张,导致了更差的预后,即使是轻微的温度升高也是如此^[11]。有前瞻性研究提出,在血肿清除术后24 h内,ICH患者的发热程度与较差的神经功能预后存在显著关联^[12],也有研究提出发热持续时间与住院时间存在相关性^[13]。显然,发热是ICH患者预后不良的因素^[11]。

1.2.2 氧化应激

氧化应激是脑损伤的最重要病理机制之一,涉及活性氧类(reactive oxygen species, ROS)与抗氧化系统失衡导致的细胞损伤。在血肿形成后,溶解的红细胞释放出血红蛋白及其降解产物^[14]。自由基分子在脑组织内沉淀,随后氧化成血黄素,同时伴随着过量铁和胆红素的释放、谷胱甘肽的耗尽以及自由基的生成^[15-18]。这种氧化应激与脑水肿和脑组织萎缩息息相关^[16]。治疗性低温可以通过抑制超氧化物和脂质过氧化来减少自由基的生成,从而减轻氧化应激,在应用轻度低温(32~35 °C)时效果明显^[19]。

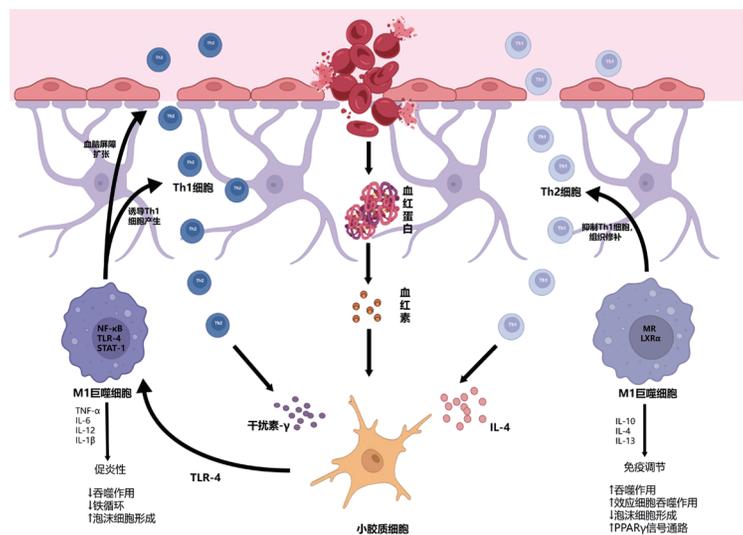
1.2.3 小胶质细胞激活、炎症反应及细胞凋亡

ICH后,血液成分进入脑实质,快速激活神经系统常驻的巨噬细胞——小胶质细胞(见图2)。这些被激活的小胶质细胞随后释放一系列促炎细胞因子(IL-1 β 、IL-6、



PARs: 蛋白酶激活受体; DAMPs: 损伤相关分子模式。

图1 sICH后继发性脑损伤机制



TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL: 白细胞介素; TLR: Toll样受体; PPARγ: 过氧化物酶体增殖物激活受体; STAT: 信号转导及转录激活蛋白; MR: 盐皮质激素受体; LXRα: 肝脏X受体。

图2 细胞炎症过程的开始

IL-18和TNF)、趋化因子和自由基,促进其他炎症细胞包括白细胞、巨噬细胞和T细胞的渗透,从而加剧继发性脑损伤^[7]。

小胶质细胞激活的几种机制包括Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路、CD36介导的激活、凝血酶信号和补体激活^[20]。TLR是跨膜受体,能识别与损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP),在受伤后引发炎症反应^[21]。值得注意的是,单核细胞中TLR2和TLR4表达的增加与sICH的不良结果相关^[21-22]。

在细胞受损的过程中,DAMP释放,这会促进炎症因

子的进一步释放,恶性循环加重,导致部分神经元凋亡,而凋亡的细胞也会进一步释放DAMP,加重炎症反应,炎症级联反应的最终结果会导致大量的次级神经元死亡^[23]。核因子κB(nuclear factor kappa-B, NF-κB)在介导这些炎症信号中起着关键作用^[24]。低体温治疗通过下调促凋亡BAX基因表达和减少胱天蛋白酶-8的产生,通过减少基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)表达来抑制凋亡。此外,在低温治疗过程中,人们观察到增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)、Rad51和B细胞淋巴瘤-2(B cell lymphoma 2,

BCL-2)表达增加,这些基因的表达减少了神经细胞的损伤和凋亡^[25]。

1.2.4 凝血酶毒性

ICH后凝血酶将与蛋白酶激活受体(protease activated receptors, PARs)结合,将增加血脑屏障的通透性和细胞毒性^[26]。此外,凝血酶被发现可作为小胶质细胞内钙水平升高的催化剂,促使释放一氧化氮(NO)、TNF- α 、IL-2和IL-6等炎症因子的释放,导致脑水肿加重^[9]。全身或局部低体温在临床前研究中显示可减少由凝血酶引起的脑水肿,但其他研究未发现低体温减少凝血酶引起的神经毒性。

1.2.5 脑血流自动调节受损

脑血流自动调节作为一种保护机制,确保在不同血压水平下保持一致的脑血流量,防止低灌注和高灌注,在sICH中,脑自动调节受损是常见的,并通常会导致不良结果,低温疗法在减少代谢需求、氧化应激和炎症以及维持血脑屏障的完整性方面起着至关重要的作用,所有这些都显著影响脑自动调节^[19,27]。

2 体温管理的演变——从TH到TTM

2.1 低温治疗的机制

治疗性低体温(therapeutic hypothermia, TH)是最早和研究最彻底的神保护策略之一,通过多种机制发挥其作用。根据降温程度,传统上将TH分为轻度(32~35℃)、中度(28~32℃)、重度(20~28℃)和深度低体温(≤ 20 ℃)^[19],其中轻度和中度被定义为亚低温。实验研究提示32~34℃的低体温对神经元有显著的保护作用,且32℃优于34℃。但温度越低,不良事件的发生率越高。亚低温治疗的目标温度选择应权衡神经保护作用 and 安全性^[28]。亚低温治疗的核心原理是通过药物诱导与物理干预协同调控脑代谢状态。具体实施中,临床常采用中枢神经抑制剂诱导患者进入镇静状态,同时运用体表或血管内降温技术实现目标温度管理,从而有效降低颅脑损伤后的继发性病理损伤。其神经保护作用主要涉及以下多靶点机制:(1)代谢稳态调控:通过抑制脑组织能量消耗速率,减少缺氧导致的乳酸蓄积及酸中毒;(2)屏障功能维护:增强血脑屏障完整性,缓解血管源性脑水肿,进而控制颅内压升高;(3)神经递质调节:抑制谷氨酸等兴奋性递质过量释放,阻断钙离子内流引发的神经元毒性级联反应;(4)氧化应激干预:降低氧自由基生成并增强清除能力,同时抑制一氧化氮合酶活性以减少神经毒性物质产生;(5)基因与炎症调控:下调c-fos等即刻早期基因表达,减少促炎因子释放,诱导PCNA、Rad51和BCL-2表达增加,阻断细胞凋亡信号通路^[29]。

2.2 TH的应用及并发症

TH已在多种疾病导致的继发性神经系统损伤中得到研究应用。这些疾病包括心搏骤停后^[30]、创伤性脑损伤^[31]、蛛网膜下腔出血^[32]、肝性脑病引起的脑水肿^[33]、急

性脊髓损伤^[34]、新生儿缺血缺氧性脑病^[35]。这些研究发现,全身性TH具有与缺乏器官特异性靶向相关的特定风险。其中,常出现的并发症包括:寒战、感染、心律失常、凝血病和代谢障碍、心律失常、肾功能不全、消化道溃疡/出血和电解质紊乱等^[29]。其中寒战强度与体温呈负相关,35.5℃为临床干预临界点,当体温降至35.5℃以下时,肌肉震颤的频率增加(40%~100%),此时需结合物理和药物措施进行抗寒战处理^[36]。同时,TH患者感染发生率与体温相关,34℃治疗组感染的风险高于36℃治疗组,目前主要考虑为低温损伤了白细胞功能,抑制了T细胞活性^[37]。

2.3 低温治疗到目标体温管理的发展演变

由于上述局限性,研究人员对局部降温产生了兴趣,如通过鼻内降温、颈动脉内降温和使用专用头盔等途径维持核心正常体温,这些都在动物模型中证明了有效性^[9,38]。这种向局部温度控制的策略转变,是为了最大限度地保留低温治疗的收益,并减轻与系统性全身降温疗法相关的潜在缺陷^[39]。

也是在这样的考量下,目标体温管理(targeted temperature management, TTM)逐渐取代了TH的定义,强化了“精准控温”的理念,强调了体温管理中监控和调节的质量,同时不再是单纯局限于亚低温的目标范围,以期规避发热带来的损伤同时,减少体温过低带来的不良影响。

Baker等^[9]通过系统评价和荟萃分析,揭示了治疗性低体温在多个方面具有显著的有益作用,包括减轻脑水肿、减轻血脑屏障破裂和改善行为结果。尽管研究固有的异质性和应用的降温方法的变化,这些积极的结果仍然成立。这一分析支持了TTM作为管理ICH相关病理生理影响的治疗途径的潜力^[9]。在最新的研究中,江基尧团队^[40]揭示了亚低温提高人源神经干细胞(hNSCs)向神经元分化的比例的特性,这无疑对低温治疗策略的预后收益提供了新的证据基础。

3 临床研究

3.1 观察性研究

Sacco等^[41]进行了一项研究,评估了在发病时和随后的72h内sICH患者发热的预后意义。他们的研究结果表明,发热持续时间是一个预后风险因素,与不良结果相关。

在2013年的回顾性队列研究中,Rincon等^[42]发现发热在sICH后发生率极高,由此引发的研究结果表明,发热与血肿扩展和功能结果不佳相关。另一项2016年的病例对照研究中显示,早期启动低体温与血肿周围脑水肿减少相关,低体温持续时间和复温时间对血肿周围脑水肿演变没有显著影响^[43]。这些研究结果提供了关于超早期TTM潜在益处的宝贵见解,同时也启发了以加强全程防范发热为目标的目标体温控制策略。

3.2 临床试验

目前为止,在sICH的治疗上,仍没有发现有力的证

据来指明一种对其起决定性医疗干预措施。围绕血肿清除的多项手术试验, 如脑出血的外科试验(surgical trial in intracerebral hemorrhage, STICH)如STICH-I、III和微创溶栓术在脑出血清除术中的应用(minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation, MISTIE)II, 均未提供显著益处的有力证据^[44-46], 但微创血肿清除被证实与水腫的减轻有关^[47]。而TTM在多个临床前研究中持续显示的收益, 让其成为另一个减轻脑损伤的重要希望。

历史对照研究如Staykov等^[48]的多中心研究已经证明了低温治疗对sICH患者血肿周围脑水肿减轻的潜力。然而, 这些研究也强调了治疗中不良事件增加的趋势, 包括感染风险增加, 特别是肺炎、寒战、凝血功能障碍和缓慢心律失常。但水肿的减轻及神经元损伤的减少并未明显改善患者的预后结局。

为了尽量规避风险、扩大收益, 研究人员在不断尝试调整策略。在局部降温策略的探索中, 研究人员已发现包括降温帽、鼻内降温、颈动脉内输注冷盐水等策略均展现出了一定的效果^[49-50]。但不同于新生儿窒息中的大部分正向反馈^[51], 因为单纯局部低温对成人的颅内温度控制稳定性不佳、脑温度梯度较大等原因^[52], 目前这一温度调控措施仅被推荐用于新生儿缺血缺氧性脑病的治疗^[51]。

2009年, Broessner等^[53]率先开展了双中心的超早期体温管理的临床试验。该研究旨在探索超早期温度调节方案的可行性, 干预始于原发性脑损伤及继发性脑损伤

初期, 并未采用亚低温作为靶向温度, 而是利用温度控制设备将体温维持在36.5℃的正常水平, 强化了TTM的概念。然而, 由于试验设计存在缺陷, 尽管结果具有显著性, 但未能得出高相关性证据。

在此基础上, 美国的Rincon团队为避免亚低温治疗的不良反应, 设计了TTM-ICH试验^[37], 试验直接对比了亚低温治疗组(32~34℃)和TTM治疗组(36~37℃)的疗效, 两组均使用相同的体温度控设备进行体温管理, 其研究结果即将发布。同样, 另一项前瞻性、多中心随机试验脑出血降温(cooling in intracerebral hemorrhage, CINCH)治疗也处于收尾阶段, 主要评估治疗性低温对ICH患者存活的影响。尽管该研究未提及TTM的概念, 但为尽量减少低温不良反应, 作者将目标温度设定为35℃^[54]。

此外, 近期我国的LTH-1实验结果显示, 低温治疗显著增加了比正常体温组有利的结果, 而长期轻度低体温不会增加并发症的发生率^[55]。同时还有另一项针对动脉瘤性蛛网膜下腔出血的TTM研究正在进行, 这一研究旨在探索TTM在更细化领域中的ICH分类中的效果及安全性^[56]。

与研究热度相呼应的是, 尽管TTM在治疗sICH方面的可靠性尚未得到完全证实, 但在众多临床试验中, 这一治疗理念的潜在益处已初露端倪。近年来, 许多在TTM实践中被证实有价值的方法和理念也逐渐被纳入相关的治疗共识与指南之中^[57-58]。2010年后的重要ICH后多中心低温治疗临床试验具体见表1。

表1 2010年后的重要ICH后多中心随机低温临床试验

研究名称 (第一作者+年份)	干预组 (样本量及治疗措施)	对照组 (对照措施)	主要终点	关键结果 及临床意义
NABIS: H II 实验 ⁽¹⁾ (Guy L Clifton, 2011) ^[59]	119例, 目标温度: 35℃, 表面降温装置维持温度维持48 h	113例, 目标温度: 37℃, 发热时, 药物及物理降温, 未使用设备来维持体温	比较6个月时病死率和良好的神经系统结局	组间神经结局与病死率方面均无统计学差异。低温治疗后颅内压升高, 强调了优化降温和复温管理的重要性
Eurotherm3235 RCT 实验 ⁽²⁾ (Andrews PJ, 2018) ^[60]	195例, 目标温度: 32~35℃, 各中心使用各自降温维持方式至少48 h, 并将颅内压维持在<20 mmHg	192例, 目标温度: 36~38℃, 发热时, 用物理及药物降温处理, 此外, 没有使用任何设备来维持正常体温。	比较6个月时病死率和良好的神经系统结局	低温组6个月GOSE评分更差。低温组病死率更高。考虑因重型脑外伤后持续的继发损伤较重, 循环极不稳定, 提示亚低温在TBI中需谨慎应用
B-HYPO 实验 ⁽³⁾ (Inoue A, 2016) ^[61]	88例, 目标温度: 32~34℃, 维持72 h, 主要使用表面降温	47例, 目标温度: 35.5~37℃, 操作措施完全同前(如颅内压、脑氧代谢)	比较6个月时病死率和良好的神经系统结局	与实验组相比, 发热控制组病死率降低且良好的神经系统结果增加。揭示了发热控制管理优于传统亚低温治疗的可能
CINCH 实验 ⁽⁴⁾ (Rainer Kollmar, 2012) ^[54]	50例, 目标温度: 35℃维持192 h, 一旦身体核心温度降至36℃以下, 就会用保暖毯盖住以避免发抖	50例, 目标温度: 正常体温维持, 详细措施未描述。	颅脑CT总病灶体积的发展和30 d后的病死率	等待结果发布
TTM-ICH 实验 ⁽⁵⁾ (Fred Rincon, 2014) ^[37]	25例以上, 目标温度: 32~34℃, 使用表面降温装置维持72 h	25例以上, 目标温度: 36~37℃, 使用表面降温装置维持72 h	与治疗相关的严重不良事件的频率	等待结果发布
LTH-1 实验 ⁽⁶⁾ (Jiyuan Hui, 2021) ^[55]	88例, 目标温度: 34~35℃, 使用表面降温装置维持120 h, 并维持颅内压<25 mmHg	47例, 目标温度: 37℃, 发热时使用物理降温及对乙酰氨基酚降温	比较6个月时病死率和良好的神经系统结局	总体趋势无差异, 初始颅内压≥30 mmHg病例中, 实验组有利的结果增加。长期亚低温与短期亚低温治疗相比, 并未增加并发症发生率

注: (1)NABIS: H II 实验=全国急性脑损伤研究: 低温 II; (2)Eurotherm3235 RCT 实验=治疗性低温降低创伤性脑损伤后颅内压实验; (3)B-HYPO 实验=多中心随机对照低温实验; (4)CINCH 实验=ICH 降温实验; (5):TTM-ICH=ICH 后 TTM 实验; (6)LTH-1 实验=长期轻度低温治疗难治性颅内压增高严重创伤性脑损伤实验。

4 总结与展望

综上所述,复杂的初级和次级脑损伤相互作用驱动了sICH相关的毁灭性结果。TTM通过靶向次级损伤机制提供了一条潜在的干预途径。尽管临床前研究显示了有希望的结果,但临床试验尚未提供低体温疗效的确凿证据。

尽管TTM作为sICH治疗手段的潜在益处令人充满期待,但将前期临床成功转化为临床效能仍面临诸多挑战。研究设计的异质性、降温方法、温度目标、启动时机以及降温持续时间(“剂量”)的不一致,导致现有文献中缺乏共识^[9-10]。目前更精准的调控手段和治疗框架下更少的不良反应,被认为是通向成功的明确道路,而TTM策略也正在此方向上开展着更深入的探究。

未来的研究工作应聚焦于持续优化降温协议,细化个体化预防性TTM,持续追踪科技革新以尝试纳入局部降温策略,并尝试结合干细胞移植手段,以优化患者生存率和远期预后为最终导向,验证低温作为ICH治疗策略及其相关并发症的安全性和有效性。

参 考 文 献

- [1] BRODERICK JP, GROTTA JC, NAIDECH AM, et al. The story of intracerebral hemorrhage: from recalcitrant to treatable disease[J]. *Stroke*, 2021, 52(5): 1905-1914.
- [2] HUANG XY, WANG D, ZHANG QY, et al. Radiomics for prediction of intracerebral hemorrhage outcomes: a retrospective multicenter study[J]. *Neuroimage Clin*, 2022, 36: 103242.
- [3] HUANG XY, WANG D, MA YQ, et al. Perihematomal edema-based CT-radiomics model to predict functional outcome in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Diagn Interv Imaging*, 2023, 104(9): 391-400.
- [4] SONG XL, ZHANG H, HAN YX, et al. Based on hematoma and perihematomal tissue NCCT imaging radiomics predicts early clinical outcome of conservatively treated spontaneous cerebral hemorrhage[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 18546.
- [5] HANLEY DF, THOMPSON RE, ROSENBLUM M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. *Lancet*. 2019, 393(10175):1021-1032.
- [6] CHEN YJ, GALEA I, MACDONALD RL, et al. Rethinking the initial changes in subarachnoid haemorrhage: focusing on real-time metabolism during early brain injury[J]. *EBioMedicine*, 2022, 83: 104223.
- [7] MAGID-BERNSTEIN J, GIRARD R, POLSTER S, et al. Cerebral hemorrhage: pathophysiology, treatment, and future directions[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1204-1229.
- [8] HARRIS W, KAISER JH, LIAO V, et al. Association between hematoma volume and risk of subsequent ischemic stroke: a MISTIE III and ATACH-2 analysis[J]. *Stroke*, 2024, 55(3): 541-547.
- [9] BAKER TS, DURBIN J, TROIANI Z, et al. Therapeutic hypothermia for intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis of the experimental and clinical literature[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(5): 506-516.
- [10] BAKER TS, KELLNER CP, COLBOURNE F, et al. Consensus recommendations on therapeutic hypothermia after minimally invasive intracerebral hemorrhage evacuation from the hypothermia for intracerebral hemorrhage (HICH) working group[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 859894.
- [11] GREER DM, HELBOK R, BADJATIA N, et al. Fever prevention in patients with acute vascular brain injury: the INTREPID randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(18): 1525-1534.
- [12] WU F, XIONG Y, HE SL, et al. Fever burden within 24 h after hematoma evacuation predicts early neurological deterioration in patients with intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1205031.
- [13] TSENG WC, CHIU YH, CHEN YC, et al. Early fever in patients with primary intracerebral hemorrhage is associated with worse long-term functional outcomes: a prospective study[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 375.
- [14] KEARNS KN, IRONSIDE N, PARK MS, et al. Neuroprotective therapies for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 35(3): 862-886.
- [15] JU JJ, HANG LH. Neuroinflammation and iron metabolism after intracerebral hemorrhage: a glial cell perspective[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1510039.
- [16] VASCONCELLOS LRDC, PIMENTEL-COELHO PM. Heme as an inducer of cerebral damage in hemorrhagic stroke: potential therapeutic implications[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(9): 1961-1962.
- [17] FU K, GARVAN CS, HEATON SC, et al. Association of serum bilirubin with the severity and outcomes of intracerebral hemorrhages[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(9): 1346.
- [18] 岳海云,徐广振. 靶向铁死亡药物治疗创伤性颅脑损伤的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2024, 51(1): 74-78.
- [19] LIU HY, ZHOU M. The utility of therapeutic hypothermia on cerebral autoregulation[J]. *J Intensive Med*, 2023, 3(1): 27-37.
- [20] WEILAND J, BEEZ A, WESTERMAIER T, et al. Neuroprotective strategies in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5442.
- [21] ZHU L, SHANG JK, LI YN, et al. Toll-like receptors mediate opposing dendritic cell effects on Treg/Th17 balance in mice with intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2024, 55(8): 2126-2138.
- [22] ZHOU K, CUI ST, DUAN W, et al. Cold-inducible RNA-binding protein contributes to intracerebral hemorrhage-induced brain injury via TLR4 signaling[J]. *Brain Behav*, 2020, 10(6): e01618.
- [23] LAPIN D, SHARMA A, WANG P. Extracellular cold-inducible RNA-binding protein in CNS injury: molecular insights and therapeutic approaches[J]. *J Neuroinflammation*, 2025, 22(1): 12.
- [24] CHENG J, FAN YQ, ZHANG WF, et al. Overexpressing *SIRT6* can attenuate the injury of intracerebral hemorrhage by down-regulating NF- κ B[J]. *Neuromolecular Med*, 2023, 25(1): 53-63.

- [25] ZHOU TE, MO JR, XU WG, et al. Mild hypothermia alleviates oxygen-glucose deprivation/reperfusion-induced apoptosis by inhibiting ROS generation, improving mitochondrial dysfunction and regulating DNA damage repair pathway in PC12 cells[J]. *Apoptosis*, 2023, 28(3/4): 447-457.
- [26] YE FH, GARTON HJL, HUA Y, et al. The role of thrombin in brain injury after hemorrhagic and ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(3): 496-511.
- [27] 刘胜, 李明昌. 蛛网膜下腔出血的脑损伤机制及相关生物标志物研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2023, 50(3): 51-59.
- [28] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 亚低温治疗新生儿缺氧缺血性脑病专家共识(2022)[J]. *中华儿科杂志*, 2022, 60(10): 983-989.
- [29] 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会心脏重症脑保护学组, 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会神经重症护理与康复学组. 亚低温脑保护中国专家共识[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(4): 385-391.
- [30] LONG B, GOTTLIEB M. Therapeutic hypothermia following cardiac arrest[J]. *Acad Emerg Med*, 2024, 31(1): 97-99.
- [31] TRIEU C, RAJAGOPALAN S, KOFKE WA, et al. Overview of hypothermia, its role in neuroprotection, and the application of prophylactic hypothermia in traumatic brain injury[J]. *Anesth Analg*, 2023, 137(5): 953-962.
- [32] CADENA AJ, RINCON F. Hypothermia and temperature modulation for intracerebral hemorrhage (ICH): pathophysiology and translational applications[J]. *Front Neurosci*, 2024, 18: 1289705.
- [33] SUN YJ, ZHANG ZY, FAN B, et al. Neuroprotection by therapeutic hypothermia[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 586.
- [34] AL-NASHASH H, ALL AH. Neuroprotective role of hypothermia in acute spinal cord injury[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(1): 104.
- [35] BABBO CCR, MELLET J, VAN RENSBURG J, et al. Neonatal encephalopathy due to suspected hypoxic ischemic encephalopathy: pathophysiology, current, and emerging treatments[J]. *World J Pediatr*, 2024, 20(11): 1105-1114.
- [36] SESSLER DI. Perioperative thermoregulation and heat balance[J]. *Lancet*, 2016, 387(10038): 2655-2664.
- [37] RINCON F, FRIEDMAN DP, BELL R, et al. Targeted temperature management after intracerebral hemorrhage (TTM-ICH): methodology of a prospective randomized clinical trial[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(5): 646-651.
- [38] HAN YH, HAN ZZ, HUANG XY, et al. An injectable refrigerated hydrogel for inducing local hypothermia and neuroprotection against traumatic brain injury in mice[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 251.
- [39] WU D, CHEN J, ZHANG XX, et al. Selective therapeutic cooling: to maximize benefits and minimize side effects related to hypothermia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42(1): 213-215.
- [40] MA YX, HE ZH, WANG JC, et al. Mild hypothermia promotes neuronal differentiation of human neural stem cells via RBM3-SOX11 signaling pathway[J]. *iScience*, 2024, 27(4): 109435.
- [41] SACCO S, MARINI C, TONI D, et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry[J]. *Stroke*, 2009, 40(2): 394-399.
- [42] RINCON F, LYDEN P, MAYER SA. Relationship between temperature, hematoma growth, and functional outcome after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2013, 18(1): 45-53.
- [43] VOLBERS B, HERRMANN S, WILLFARTH W, et al. Impact of hypothermia initiation and duration on perihemorrhagic edema evolution after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2249-2255.
- [44] HANLEY DF, THOMPSON RE, ROSENBLUM M, et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10175): 1021-1032.
- [45] MENDELOW AD, GREGSON BA, FERNANDES HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (STICH): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9457): 387-397.
- [46] MENDELOW AD, GREGSON BA, ROWAN EN, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial[J]. *Lancet*, 2013, 382(9890): 397-408.
- [47] HOROWITZ ME, ALI M, CHARTRAIN AG, et al. Definition and time course of pericavity edema after minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation[J]. *J Neurointerv Surg*, 2022, 14(2): 149-154.
- [48] STAYKOV D, WAGNER I, VOLBERS B, et al. Mild prolonged hypothermia for large intracerebral hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2013, 18(2): 178-183.
- [49] QIU WS, SHEN H, ZHANG Y, et al. Noninvasive selective brain cooling by head and neck cooling is protective in severe traumatic brain injury[J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13(10): 995-1000.
- [50] BADJATIA N, GUPTA N, SANCHEZ S, et al. Safety and feasibility of a novel transnasal cooling device to induce normothermia in febrile cerebrovascular patients[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(2): 500-507.
- [51] YANG MM, WANG KX, LIU BY, et al. Hypoxic-Ischemic encephalopathy: pathogenesis and promising therapies[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(2): 2105-2122.
- [52] LIDDLE LJ, KALISVAART ACJ, ABRAHART AH, et al. Targeting focal ischemic and hemorrhagic stroke neuroprotection: current prospects for local hypothermia[J]. *J Neurochem*, 2022, 160(1): 128-144.
- [53] 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-e665.

- [54] KOLLMAR R, JUETTLER E, HUTTNER HB, et al. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7(2): 168-172.
- [55] HUI JY, FENG JF, TU Y, et al. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): a multicenter randomized controlled trial[J]. *EClinicalMedicine*, 2021, 32: 100732.
- [56] QU X, SHANG F, ZHAO H, et al. Targeted temperature management at 33 degrees Celsius in patients with high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a protocol for a multicenter randomized controlled study[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(7): 581.
- [57] GREENBERG SM, ZIAI WC, CORDONNIER C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2022, 53(7): e282-e361.
- [58] LAVINIO A, ANDRZEJOWSKI J, ANTONOPOULOU I, et al. Targeted temperature management in patients with intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage, or acute ischaemic stroke: updated consensus guideline recommendations by the neuroprotective therapy consensus review (NTCR) group[J]. *Br J Anaesth*, 2023, 131(2): 294-301.
- [59] 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.
- [60] ANDREWS PJ, SINCLAIR HL, RODRÍGUEZ A, et al. Therapeutic hypothermia to reduce intracranial pressure after traumatic brain injury: the Eurotherm3235 RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2018, 22(45): 1-134.
- [61] INOUE A, HIFUMI T, KURODA Y, et al. Mild decrease in heart rate during early phase of targeted temperature management following tachycardia on admission is associated with unfavorable neurological outcomes after severe traumatic brain injury: a post hoc analysis of a multicenter randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 352.

责任编辑:王荣兵