



# 机械灌注保存供体心脏研究进展

李勇男<sup>1,2</sup> 综述 吉冰洋<sup>2</sup> 高秉仁<sup>1</sup> 审校

**【摘要】** 心脏移植是治疗终末期心脏病的有效外科手段。临床实践中,使用心脏保存液保存供体心脏,但其仅有 4-6 小时的安全保存时间。机械灌注保存供体心脏的出现,可以提高供体心脏保存效果与延长保存时间。本文就机械灌注保存供体心脏的现状与研究进展作一综述。

**【关键词】** 心脏移植; 心肌保护; 机械灌注保存

## Research Progress of Machine Perfusion for Donor Heart Preservation

LI Yong-nan, JI Bing-yang, GAO Bing-ren. Lanzhou University Second Clinical Medical College, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science, National center for Cardiovascular disease, Fuwai Hospital, State key laboratory of Cardiovascular Medicine, Beijing 100037, China.

**【Abstract】** Heart transplantation has been widely accepted as an effective treatment for end-stage heart diseases. Currently, the most commonly used method of preservation for transplantation is static cold storage, however, donor heart preservation is limited to 4 to 6 hours of cold ischemia storage. Machine perfusion has been proposed as a system that provides a continuous perfusion of oxygenated blood or preservation solution to increase the number and quality of donor heart available for transplant. In this paper, we summarize the status and research progress of machine perfusion for donor heart preservation.

**【Key Words】** Heart Transplantation; Myocardial Preservation; Machine Perfusion

自 1967 年开展人类第一例心脏移植至今,其已经成为治疗终末期心脏病的有效手段<sup>[1,2]</sup>。截至 2014 年 6 月 30 日,国际心肺移植协会报道注册的肝脏移植达到 120992 例,其中成人肝脏移植达到 108151 例<sup>[3]</sup>。相比其他器官移植,限制心脏移植临床发展的一个重要因素是供体心脏的保存。目前,将供体心脏浸泡于 4℃ 心脏保存液可以安全有效地保存 4 ~ 6 小时,但保存时间的长短影响着移植术后生存率<sup>[4]</sup>。供体心脏冷保存期间主要依靠糖酵解提供能量,不能维持心肌细胞正常能量代谢。由于心脏耐受缺血缺氧能力较差,DCD(donation after circulatory death) 供体心脏的运用也受到一定限制<sup>[5]</sup>。供体心脏保存技术的提升,可以有效地提高患者移植术后的生活质量<sup>[6]</sup>。近些年,机械灌注保存供体心脏的出现引起人们的广泛关注与研究。本综述对机械灌注保存供体心脏技术研究现状与进展作一阐述。

## 1 机械灌注保存供体心脏原理与分类

### 1.1 机械灌注保存供心原理

在供体心脏保存过程中,利用机械外力驱动灌注的方式,使保存液或氧和血形成冠脉循环,达到更好地保存供心功能。持续灌注的保存液或氧和血可以避免局部代谢产物堆积等带来的不利影响,同时还可以满足供体心脏的氧供与能量需求

<sup>[7]</sup>。在机械灌注过程中,通过控制保存温度等,可以使供体心脏处于最佳的保存状态<sup>[8]</sup>。

### 1.2 机械灌注保存供心分类

根据供体心脏灌注方式不同,可以分为持续性灌注供心保存与间歇性灌注供心保存;根据灌注液不同,可以分为保存液灌注供心保存与氧和液灌注供心保存;根据保存温度不同,可以分为低温灌注供心保存与常温灌注供心保存;根据保存状态不同,可以分为灌注停跳供心保存与灌注跳动供心保存。

#### 1.2.1 持续灌注停跳供心保存方式

持续灌注保存液在供体心脏中形成冠脉循环,利用低温与高钾使供心处于停跳状态,以降低心肌代谢活动,并且持续灌注可以有效清除局部代谢产物<sup>[9]</sup>。传统心脏保存液保存供体心脏后,心肌细胞内高能磷酸化合物降低,不利于供心功能恢复。Ozeki 等<sup>[10]</sup>利用 HeartPort© System 灌注 RS-1 液(K<sup>+</sup>=5mmol/L) 保存供体心脏 6 小时,经 Langendorff 灌注 60 分钟后,灌注保存组心肌细胞 ATP 含量显著高于 Celsior 液组,还得到灌注保存组乳酸水平较低(12.8 ± 1.5 vs. 6.2 ± 0.7 μg/g, p=0.003)。Van 等<sup>[11]</sup>利用 HeartPort© System 灌注 KPS-1 液(K<sup>+</sup>=25mmol/L) 保存供心 4 小时,在保存末与 Langendorff 灌注 1 小时后,灌注保存组乳酸含量与 AMP/ATP 比值均较低,证实持续灌注停跳供心可以有效地保持心肌细胞能量储备。在持续灌注停跳供体心脏过程中,灌注流量影响着保存供心的质量。Peltz 等<sup>[12]</sup>研究 LifeCradleTM 系统采用不同的灌注流量灌注供心,发现在保持 15mL/100g/min 灌注流量时,可满足保存供心代谢需求,低流量或高

作者单位: 1: 730000 兰州市 兰州大学第二临床医学院

兰州大学第二医院

2: 100037 北京市 北京协和医学院 中国医学科学院

后并未发生心肌水肿,再灌注时保存供心功能迅速恢复,血清肌酸激酶(CK-MB)含量明显较低( $13.2 \pm 2.7$  vs.  $30.8 \pm 9.0$  ng/ml;  $p < 0.05$ )。Paragonix Sherpa Perfusion™ Cardiac Transport System 采用搏动灌注方式保存供心,搏动灌注压维持在  $2 \sim 6$  mmHg,相比于心脏保存液,持续灌注停跳供心的超微结构完整<sup>[14]</sup>。Michel 等<sup>[15]</sup>利用 Paragonix Sherpa Perfusion™ Cardiac Transport System 灌注保存供心 12 小时,供心肌纤维排列整齐、线粒体形态完好和内皮功能正常,持续灌注停跳供心可以延长供体心脏的保存时间。Cobert 等<sup>[16]</sup>使用 LifeCradle™ 系统保存人供心 12 小时,供心高能磷酸化合物含量较高、乳酸较少堆积,验证持续灌注停跳供心技术可应用于临床的可行性。

### 1.2.2 持续灌注跳动供心保存方式

1895 年, Oscar Langendorff 首次利用自制灌注装置实现离体心脏保持体外跳动状态<sup>[17]</sup>。持续灌注跳动供心保存方式借鉴 Langendorff 灌注离体心脏模型原理,在供体心脏冠脉系统中持续灌注氧和液,保持常温与跳动状态,维持心肌正常代谢活动。1998 年, Hassanein 等<sup>[18]</sup>研发一种新型灌注装置,利用供体自身血经膜式氧合器氧和后灌注离体心脏保存 12 小时,经 Langendorff 再灌注 2 小时,证明氧和血持续灌注保存供体心脏的可行性。Garbade 等<sup>[19]</sup>改进 Langendorff 系统利用氧和血灌注,研究发现供心不经停跳灌注保存效果优于经停跳后灌注保存,并且灌注压保持在  $40 \sim 50$  mmHg 左右就可以避免持续灌注带来的心肌水肿。在氧和血持续灌注跳动供心保存过程中,红细胞起着重要作用,但是研究发现仅仅使用含有红细胞的灌注液,并不能达到全血灌注保存良好的效果,采用全血灌注保存供体心脏效果优良<sup>[20]</sup>。美国 Transmedics 公司研发的供心保存设备 Organ Care System(OCS)是第一个在临床实践中使用持续氧合血灌注方式保存供体心脏的商业化产品<sup>[21]</sup>。2006 年 1 月至 2007 年 2 月期间, PROTECT I 试验研究得到利用 OCS 系统保存供体心脏的是安全可靠的<sup>[22]</sup>。PROCEED II 试验研究得到,相比于传统心脏保存液,使用 OCS 系统保存供体心脏术后短期生存率与移植物功能障碍发生率无统计学差异<sup>[23]</sup>。

## 2 机械灌注保存 DCD 供体心脏

随着心脏移植相关技术的发展,心脏移植数量突飞猛进,但供体心脏的数量远远不能满足临床需求<sup>[24]</sup>。虽然 DCD 供心的使用可以挽救更多终末期心脏病患者的生命,但由于现今技术水平所限,其临床运用受到诸多限制。Koike 等<sup>[25]</sup>持续灌注 Celsior 液保存热缺血 20 分钟的供心 1 小时后,再将供心浸泡于 Celsior 液保存 3 小时,经移植后发现持续灌注联合静态保存效果优于单纯静态保存,提示持续灌注保存提供的能量底物与代谢产物的清除避免 DCD 供心的损伤。White 等<sup>[26]</sup>研究利用含有腺苷( $200 \mu\text{mol/L}$ )与利多卡因( $500 \mu\text{mol/L}$ )的心肌停跳液预处理热缺血 15 分钟供心,再经氧

霉素的 St.Thomas 液灌注热缺血 30 分钟供心,再灌注 500ml 含有天冬氨酸、碳酸氢钠与卡立泊来德的 St.Thomas 液,两阶段预处理后,再通过氧和血持续灌注跳动供心 4 小时,相比单一心脏保存液,持续灌注保存供心功能恢复正常。有研究发现持续灌注保存 DCD 供体心脏时,采用亚低温灌注方式更有利于 DCD 供心的功能恢复<sup>[28]</sup>。Osaki 等<sup>[29]</sup>研究发现持续灌注保存 DCD 供心前,最佳预处理时间为 20 分钟,提示 DCD 供心需要的预处理方式与时间不同,仍需进一步研究。Osakid 等<sup>[30]</sup>在动物实验基础上,运用持续氧和血灌注成人 DCD 供心,并成功地恢复供心功能。Iyer 等<sup>[31]</sup>在 Celsior 液中添加促红细胞生成素、硝酸甘油与唑泊来德预处理 DCD 供心,再经持续氧和血灌注保存,发现预处理联合氧和血灌注保存对热缺血 30 分钟以内的供心具有良好的效果。Dhital 等<sup>[32]</sup>同样采用含有促红细胞生成素与硝酸甘油的 St.Thomas 液预处理后,使用 OCS 系统保存 3 例热缺血成人供体心脏,所有患者术后一周心功能均恢复正常。

## 3 机械灌注保存与供体心脏移植前评价

供体心脏浸泡于心脏保存液中保存,无法在移植术前进行供心质量评价,限制部分边缘供心的运用。机械灌注保存液或氧和血在供心冠脉中形成循环,通过相关指标检测可以在移植前进行供心质量评判,确定其是否适宜进行移植。Collins 等<sup>[33]</sup>使用 HeartPort© System 持续灌注热缺血 60 分钟供心,保存 6 小时候后利用磁共振扩散张量成像技术评价供心,经 Langendorff 系统再灌注后,分析得到保存后供心部分各向异性值与心肌 ATP 含量、收缩和舒张功能均有相关性,可以方便地进行供心移植前评价。Peltz 等<sup>[34]</sup>使用 LifeCradle 系统持续灌注保存供心 4 小时,取供心左室心肌约 10mg 组织,通过 HRMAS (1H high-resolution magic angle spinning)MRS 技术评价供心,其可以反应供心保存期间代谢变化。在持续灌注保存跳动供心方式中,可以通过供心收缩与舒张功能指标进行评价,并且还可以通过心肌耗氧量、供心冠脉血管阻力和乳酸含量来辅助评价<sup>[35]</sup>。在 OCS 系统临床实践中,供心保存结束时动脉血中乳酸含量大于  $5\text{mmol/L}$ ,即认为保存供心质量欠佳,并且保存期间的动静脉血乳酸差值反映供心代谢状态<sup>[22]</sup>。Ghodsizad 等<sup>[37]</sup>利用 OCS 系统对离体供体心脏进行冠状动脉造影术检查,提示在供心保存期间对质量欠佳的边缘供心进行移植术前评价。

## 4 展望

良好的供体心脏保存效果,对于心脏移植具有重要意义。相比心脏保存液来说,机械灌注保存供体心脏技术的出现,可以进一步提高供心保存质量与延长心脏保存时间,并且移植前供心功能评价也有望得以实现。机械灌注供心保存可以有效地提供代谢需要的底物,并且清除代谢产物的蓄积,维持供心正常代谢活动,但是灌注温度、灌注压、灌注液成分以及灌注液



## 参考文献

- Hunt SA. Taking heart: Cardiac transplantation past, present, and future. *N Engl J Med*. 2006; 355(3): 231-235.
- Hunt SA, Haddad F. The changing face of heart transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(8): 587-598.
- Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-second Official Adult Heart Transplantation Report-2015; Focus Theme: Early Graft Failure. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(10): 1244-1254.
- Russo MJ, Iribarne A, Hong KN, et al. Factors associated with primary allograft failure after heart transplantation. *Transplantation*. 2010; 90(4): 444-450.
- Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation*. 2014; 97(3): 258-264.
- Cobert ML, West LM, Jessen ME. Machine perfusion for cardiac allograft preservation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008; 13(5): 526-530.
- Collins MJ, Moainie SL, Griffith BP, Poston RS. Preserving and evaluating hearts with ex vivo machine perfusion: an avenue to improve early graft performance and expand the donor pool. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 34(2): 318-325.
- Hendry PJ, Walley VM, Koshal A, et al. Are temperatures attained by donor hearts during transport too cold? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989; 98(4): 517-522.
- Peltz M, He TT, Adams GA, et al. Perfusion preservation maintains myocardial ATP levels and reduces apoptosis in an ex vivo rat heart transplantation model. *Surgery*. 2005; 138(4): 795-805.
- Ozeki T, Kwon MH, Gu J, et al. Heart preservation using continuous ex vivo perfusion improves viability and functional recovery. *Circ J*. 2007; 71(1): 153-159.
- Van Caenegem O, Beauloye C, Vercruysse J, et al. Hypothermic continuous machine perfusion improves metabolic preservation and functional recovery in heart grafts. *Transpl Int*. 2015; 28(2): 224-231.
- Peltz M, Cobert ML, Rosenbaum DH, et al. Myocardial perfusion characteristics during machine perfusion for heart transplantation. *Surgery*. 2008; 144(2): 225-232.
- Rosenbaum DH, Peltz M, DiMaio JM, et al. Perfusion preservation versus static preservation for cardiac transplantation: effects on myocardial function and metabolism. *J Heart Lung Transplant*. 2008; 27(1): 93-99.
- Michel SG, La Muraglia GM, Madariaga ML, et al. Preservation of donor hearts using hypothermic oxygenated perfusion. *Ann Transplant*. 2014; 19: 409-416.
- Michel SG, La Muraglia GM, Madariaga ML, et al. Twelve-Hour Hypothermic Machine Perfusion for Donor Heart Preservation Leads to Improved Ultrastructural Characteristics Compared to Conventional Cold Storage. *Ann Transplant*. 2015; 20: 461-468.
- characteristics of human hearts preserved for 12 hours by static storage, antegrade perfusion, or retrograde coronary sinus perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(5): 2310-2315.
- Freed DH, White CW. Donor heart preservation: straight up, or on the rocks? *Lancet*. 2015; 385(9987): 2552-2554.
- Hassanein WH, Zellos L, Tyrrell TA, et al. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 116(5): 821-830.
- Garbade J, Krautz C, Aupperle H, et al. Functional, metabolic, and morphological aspects of continuous, normothermic heart preservation: effects of different preparation and perfusion techniques. *Tissue Eng Part C Methods*. 2009; 15(2): 275-283.
- White CW, Hasanally D, Mundt P, et al. A whole blood-based perfusate provides superior preservation of myocardial function during ex vivo heart perfusion. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34(1): 113-121.
- García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A, et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile. *Ann Thorac Surg*. 2014; 98(6): 2099-2105.
- Messer S, Ardehali A, Tsui S. Normothermic donor heart perfusion: current clinical experience and the future. *Transpl Int*. 2015; 28(6): 634-642.
- Ardehali A, Esmailian F, Deng M, et al. Ex-vivo perfusion of donor hearts for human heart transplantation (PROCEED II): a prospective, open-label, multicentre, randomised non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 385(9987): 2577-2284.
- Jacobs S, Rega F, Meyns B. Current preservation technology and future prospects of thoracic organs. Part 2: heart. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15(2): 156-159.
- Koike N, Takeyoshi I, Ohki S, et al. The effect of short-term coronary perfusion using a perfusion apparatus on canine heart transplantation from non-heart-beating donors. *J Heart Lung Transplant*. 2003; 22(7): 810-817.
- White CW, Ali A, Hasanally D, et al. A cardioprotective preservation strategy employing ex vivo heart perfusion facilitates successful transplant of donor hearts after cardiocirculatory death. *J Heart Lung Transplant*. 2013; 32(7): 734-743.
- Repe S, Pepe S, Anderson J, et al. Cardiac reanimation for donor heart transplantation after cardiocirculatory death. *J Heart Lung Transplant*. 2010; 29(7): 747-755.
- Tolboom H, Olejníčková V, Reser D, et al. Moderate hypothermia during ex vivo machine perfusion promotes recovery of hearts donated after cardiocirculatory death. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 1(1): 1-7.
- Osaki S, Ishino K, Kotani Y, et al. Resuscitation of non-beating donor hearts using continuous myocardial perfusion: the importance of controlled initial reperfusion. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81(6): 2167-2171.
- Osaki S, Locher MR, Lushaj EB, et al. Functional evaluation of human donation after cardiac death donor hearts using a continuous isolated myocardial perfusion technique: Potential for expansion of the cardiac donor population. *J Thorac Cardiovasc Surg*.

31. Iyer A, Gao L, Doyle A, et al. Increasing the tolerance of DCD hearts to warm ischemia by pharmacological postconditioning. *Am J Transplant*. 2014; 14(8): 1744-1752.
32. Dhital KK, Iyer A, Connellan M, et al. Adult heart transplantation with distant procurement and ex-vivo preservation of donor hearts after circulatory death: a case series. *Lancet*. 2015; 385(9987): 2585-2591.
33. Collins MJ, Ozeki T, Zhuo J, et al. Use of diffusion tensor imaging to predict myocardial viability after warm global ischemia: possible avenue for use of non-beating donor hearts. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(4): 376-383.
34. Peltz M, Merritt ME, Rosenbaum DH, et al. 1H magic angle spinning magnetic resonance spectroscopy for monitoring machine-perfused canine donor heart preservation prior to transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30(6): 730-731.
35. White CW, Ambrose E, Müller A, et al. Assessment of donor heart viability during ex vivo heart perfusion. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015; 93(4): 893-901.
36. Ghodsizad A, Bordel V, Ungerer M, et al. Ex vivo coronary angiography of a donor heart in the organ care system. *Heart Surg Forum*. 2012; 15(3): E161-163.