

供心机械灌注与保存研究进展

仲肇基, 刘盛 (中国医学科学院, 阜外医院心外科, 北京 100037)

1 背景

心脏移植是治疗终末期心脏病最有效的方法^[1-3]。截至2015年6月底, 国际心肺移植协会(International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT)注册成人心脏移植已达113 472例^[4]。供体缺乏是全球共同面对的问题, 而受经济、法规、文化传统等因素影响, 这一问题亚太地区更为显著^[5]。一方面, 由于缺少合适的供体心脏, 部分潜在受体无法进行心脏移植, 或需要心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)作为过渡; 另一方面, 限于供体年龄、脑死亡后心脏维护、转运条件等因素, 只有少数供心最终得到利用。另外, 心脏死亡器官捐献(donation after cardiac death, DCD)是重要的肾、肝供体来源, 但由于心脏缺血损伤, DCD供心的利用也受到限制^[6-7]。

由于供心与受体的供求关系以及传统低温停跳保存的不足^[8], 机械灌注保存与转运供心得到了广泛的研究。本文侧重于临床应用方面, 对低温机械灌注(hypothermic machine perfusion, HMP)与常温机械灌注(northern machine perfusion, NMP)分别进行介绍。

2 供心机械灌注保存的目的

供心机械灌注保存的主要目的分为两个方面: ①对于标准供心, 通过机械灌注延长保存时间, 增加转运距离, 提高供心质量。②实现对边缘供心及DCD供心的安全有效的保存, 并提供评估方法, 使既往认为无法使用的供心得到利用, 增加供心数量。

供心在保存与转运过程中可能受到损伤, 并导

致早期移植物衰败, 甚至术后早期死亡^[9-10]。供体年龄、缺血时间、受体年龄等均是供心损伤的危险因素^[11-12]。例如, 在传统低温停跳保存情况下, 供心冷缺血时间从180分钟延长到360分钟, 将导致早期移植物衰败及术后死亡风险加倍^[8]。高龄供体对冷缺血更为不耐受^[12-13]。因此, 研究人员希望通过供心机械灌注延长供心安全保存时间, 并提高供心质量, 改善受体预后^[14]。

为了增加供心数量, 外科医师也不断试图利用边缘供心, 如高龄供体、脑死亡后出现轻微心功能异常的供体、轻微冠脉病变供体等。DCD供体是重要的肾、肝来源, 但DCD心脏供体受到限制。边缘供心、DCD供心的评估、选择与保存仍是目前研究的热点, 供心机械灌注保存为此提供了可能的突破口^[15]。

3 低温机械灌注

HMP利用灌注液使心脏处于静止状态, 并通过持续灌注向心脏提供氧及营养物质, 清除代谢产物^[16]。HMP在实验动物模型中已经得到了广泛的研究^[17]。目前, 最佳灌注液配方、泵条件(平流/搏动性、流量、泵压)及温度尚无定论。一些研究中, HMP液是在心脏停跳液(如Wisconsin液或Celsior液)配方基础上加以修改得到的高钾液体。而部分研究采用类似血浆电解质成分的等钾灌注液, 心肌灌注和功能恢复更好^[16, 18-19]。保证供心的均匀灌注以及避免供心水肿是目前HMP值得注意的问题^[16, 18]。

DCD供心的热缺血损伤与热缺血时间成正比。热缺血对供心造成的损害难以预测^[20], 一般认为超过20分钟的热缺血会对供心造成不可逆损伤^[21]。另外, 停止循环支持后右心室可能会受到额外的扩张损伤^[22]。研究人员通过改进灌注液的成分等

途径来减少热缺血造成的心肌损伤^[21, 23-24]。

在犬、猪等 DCD 动物模型中, HMP 保存供心优于传统低温停跳保存^[19, 25-31]。动物模型中, DCD 供心在 30 分钟热缺血后, 心功能仍能恢复^[31]。研究发现在持续机械灌注的条件下, 中度低温或浅低温较 5℃ 深低温更有利于保护心功能, 因此认为应避免温度过低^[32]。

HMP 的应用逐渐延伸到放弃临床使用的人类 DCD 供心。Osaki 等^[33] 研究发现热缺血时间低于 40 分钟的供心均成功复苏, 但 DCD 供心功能低于 DBD 供心。Rosenfeldt 等^[34] 也报道了人 DCD 供心在经过 HMP 后成功复苏。Cobert 等^[35] 发现人 DCD 供心中, 正向或逆向(经冠状静脉窦) HMP 均优于传统低温停跳保存。HMP 的研究多在实验动物模型中进行^[16, 18-19, 24-32, 35]。Osaki 等^[33]、Rosenfeldt 等^[34]、Cobert 等^[35] 的研究虽然基于人类心脏, 但研究对象仍然是放弃临床使用的供心, 尚未真正意义上进入临床。

4 常温机械灌注

NMP 的特点是保持心脏的常温与跳动状态, 通过灌注含血液体满足心脏代谢需要^[36-37]。该方法不但在动物模型中得到了深入的研究, 而且已经投入了临床应用^[14, 38-40]。目前, 唯一投入商业化生产的 NMP 设备是 TransmedicsOCS (Organ Care System)。NMP 的主要优点是可以实时监测心功能及代谢^[21, 23, 41], 并添加细胞保护及免疫调节剂^[42]。NMP 的主要缺点是: 设备及操作较为复杂; 需要一定量供体血液作为灌注液组分; 设备和转运成本较高。与 HMP 一样, NMP 的灌注液成分、泵条件尚无标准^[37]。

4.1 NMP 设备与技术:以 TransmedicOCS 系统为例, 在供心获取过程中, 须同时采集 1.2 ~ 1.5 L 供体血液。供体血滤去白细胞后, 与 500 ml 含有各种营养物质的预充液混合。获取供心后, 将供心主动脉与灌注管连接, 将另一插管与肺动脉连接。将供心上、下腔静脉缝闭。自左心房安放左心室引流。血泵自主动脉根部泵入含血灌注液, 经冠状动脉后, 自冠状静脉窦回流至右房。灌注液进入右心室及肺

动脉, 再由肺动脉插管引流回储血器、氧合装置。心脏处于 Langendoff 循环, 左室收缩但并不实际做功。该系统还可提供心外膜起搏及除颤功能。

TransmedicOCS 系统通过乳酸浓度监测血乳酸浓度评估心肌活性。乳酸浓度低于 5 mmol/L, 并且存在心肌乳酸摄取的证据(动静脉血乳酸差值)提示心脏保存良好^[39, 43]。该系统还可以监测主动血压力及冠脉血流。TransmedicsOCS 系统还允许从主动脉插管安放导管, 进行冠脉造影^[44]。

4.2 NMP 在标准 DBD 供体中的应用: Proceed II 研究是目前关于 NMP 的最大规模的临床试验(NCT00855712)^[39]。该研究是一项多中心前瞻性随机非盲非劣性临床试验。研究入组了 130 例常规 DBD 供体, 其中 67 例采用 NMP 技术保存(应用 TransmedicOCS), 63 例为传统低温停跳保存。NMP 组与传统低温停跳保存组的术后 30 天生存率分别为 94% 与 97%, 两组供心相关并发症发生率分别为 13% 与 14%, 差异均无统计学意义。在冷缺血时间小于 4 小时的情况下, 该研究并未发现 NMP 优于传统低温停跳保存^[39]。

Stamp 等^[45] 报道了一例供心使用 NMP 保存 10 小时的病例。供心功能良好, 但转运仅飞行时间就需 6 ~ 8 小时。常规情况下该供心不符合使用标准。由于受体需要紧急手术, 该团队应用 TransmedicOCS 保存供心, 供心经 611 分钟冷缺血后成功用于移植。术后患者成功脱离循环辅助装置, 并于术后 15 日顺利出院。NMP 的临床研究逐步从标准 DBD 供体延伸到边缘 DBD 供体和 DCD 供体中。

4.3 NMP 在边缘 DBD 供体中的应用:目前尚无关于边缘 DBD 供心的随机对照研究。García 等^[38] 报道了一项单中心回顾性研究。该研究中包含 30 例“高危”供体。高危的定义包括: 供心冷缺血时间 > 4 小时, 供心 LVEF < 50%, 供心左室肥厚或冠脉病变; 受体植入 VAD, 受体肺动脉高压。其中 26 例供心安装 TransmedicOCS 后进行评估, 可用于移植。手术近期效果良好, 仅有 1 例早期死亡。术后随访 109 ~ 445 日, 心功能良好者占 92%, 平均

左室射血分数(left ventricular ejection fractions, LVEF)为64%。

另外,一项关于NMP在边缘供心中应用的多中心前瞻性临床试验正在进行之中(EXPANDHeart研究, NCT02323321)。该研究是一项多中心非盲的前瞻性研究,入组不符合常规标准的供心,利用TransmedicOCS心脏保存系统进行保存。研究主要终点是心脏移植术后24小时内心脏原发性移植功能障碍(primary graft dysfunction, PGD)与术后30日死亡。

4.4 NMP在DCD供体中的应用:多项动物模型中的研究表明,NMP保存DCD供体优于传统低温停跳保存^[21, 23-24, 31]。另外,NMP可对DCD供心提供实时的、可重复的代谢及功能评估^[23, 41]。临床工作中,实时的、可重复的供心活性评估对外科医师有重要的指导意义。2015年,Dhital等^[40]报道了NMP应用于DCD供心的获取、转运、复苏、实时评估。2016年,Messer等^[46]报道了13例DCD供心采用NMP获取,平均热缺血时间为24分钟。获取后评估确定其中9例可用于移植,并取得了良好的近期效果。9例患者均顺利出院,尽管其中2例术后使用循环辅助装置。其他心脏移植中心也在开展DCD供心用于心脏移植的研究^[47]。

5 结 论

供心机械灌注保存的优势包括:①为供心提供氧及营养物质,避免心脏缺血损伤,清除代谢产物,避免对心脏的毒性作用;②可根据需要加入心脏保护及免疫调节药物或其他药物^[42];③可实时进行代谢、心功能监测,方便进行供心评估^[21, 41];④延长供心保存时间,增加转运距离,并给外科医师充足的准备时间,这对于再次手术或已安装VAD的患者尤为重要^[38, 45];⑤减少移植物功能异常与早期衰败,改善患者生存^[14];⑥增加潜在供体的数量,减少左心辅助装置的使用。

当前,供体心脏的机械灌注保存已经进入实际应用阶段。HMP与NMP都有广阔的发展前景。HMP设备更简单,成本更低;而NMP方便供心的实时评估与监测。目前研究表明,常规DBD供体

中机械灌注保存与传统低温停跳保存相比并没有明显的优势。但在边缘DBD供体以及DCD供体中,有证据表明供心机械灌注保存具有优势。供心机械灌注保存有着广泛的发展前景,有希望同时提高供心的数量及质量。

参考文献

- [1] 杨柳青,徐芬.行体外膜肺氧合联合主动脉内球囊反搏治疗21例心脏移植患者术后的护理[J].中国临床护理,2017,9(2):136-137.
- [2] 赵阳,李平,刘金平,等.单中心儿童心脏移植的供心保护经验总结[J].中国体外循环杂志,2016,14(3):159-161.
- [3] 张海波,孟旭,韩杰,等.脑死亡器官捐献心脏移植供体保护性治疗与功能评价[J/CD].实用器官移植电子杂志,2016,4(5):270-276.
- [4] Lund LH, Edwards LB, Dipchand AI, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirty-third adult heart transplantation report-2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant [J]. J Heart Lung Transplant, 2016, 35(10): 1158-1169.
- [5] Sivathanan C, Lim CP, Kerk KL, et al. Mechanical circulatory support and heart transplantation in the Asia Pacific region [J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(1): 13-18.
- [6] Manara AR, Murphy PG, O'Callaghan G. Donation after circulatory death [J]. Br J Anaesth, 2012, 108 Suppl 1: i108-121.
- [7] Cypel M, Levvey B, Van Raemdonck D, et al. International society for heart and lung transplantation donation after circulatory death registry report [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34(10): 1278-1282.
- [8] Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirtieth official adult heart transplant report—2013; focus theme: age [J]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32(10): 951-964.
- [9] Iyer A, Kumarasinghe G, Hicks M, et al. Primary graft failure after heart transplantation [J]. J Transplant, 2011, 2011: 175768.
- [10] Kobashigawa J, Zuckermann A, Macdonald P, et al. Report from a consensus conference on primary graft dysfunction after cardiac transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2014, 33(4): 327-340.
- [11] Segovia J, Cosío MD, Barceló JM, et al. RADIAL: a novel primary graft failure risk score in heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(6): 644-651.
- [12] Weiss ES, Allen JG, Kilic A, et al. Development of a quantitative donor risk index to predict short-term mortality in orthotopic heart transplantation [J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(3): 266-273.

- [13] Russo MJ, Chen JM, Sorabella RA, et al. The effect of ischemic time on survival after heart transplantation varies by donor age : an analysis of the United Network for Organ Sharing database [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 133 (2) : 554–559.
- [14] Koerner MM, Ghodsizad A, Schulz U, et al. Normothermic ex vivo allograft blood perfusion in clinical heart transplantation [J]. Heart Surg Forum, 2014, 17 (3) : E141–145.
- [15] 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]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (10) : 1244–1254.
- [16] Ozeki T, Kwon MH, Gu J, et al. Heart preservation using continuous ex vivo perfusion improves viability and functional recovery [J]. Circ J, 2007, 71 (1) : 153–159.
- [17] Minasian SM, Galagudza MM, Dmitriev YV, et al. Preservation of the donor heart : from basic science to clinical studies [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015, 20 (4) : 510–519.
- [18] Collins MJ, Moainie SL, Griffith BP, et al. Preserving and evaluating hearts with ex vivo machine perfusion : an avenue to improve early graft performance and expand the donor pool [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2008, 34 (2) : 318–325.
- [19] Van Caenegem O, Beauloye C, Bertrand L, et al. Hypothermic continuous machine perfusion enables preservation of energy charge and functional recovery of heart grafts in an ex vivo model of donation following circulatory death [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 49 (5) : 1348–1353.
- [20] Brieve J, Coleman N, Lacey J, et al. Prediction of death in less than 60 minutes after withdrawal of cardiorespiratory support in potential organ donors after circulatory death [J]. Transplantation, 2014, 98 (10) : 1112–1118.
- [21] Iyer A, Gao L, Doyle A, et al. Increasing the tolerance of DCD hearts to warm ischemia by pharmacological postconditioning [J]. Am J Transplant, 2014, 14 (8) : 1744–1752.
- [22] White CW, Lillico R, Sandha J, et al. Physiologic changes in the heart following cessation of mechanical ventilation in a porcine model of donation after circulatory death : implications for cardiac transplantation [J]. Am J Transplant, 2016, 16 (3) : 783–793.
- [23] Iyer A, Gao L, Doyle A, et al. Normothermic ex vivo perfusion provides superior organ preservation and enables viability assessment of hearts from DCD donors [J]. Am J Transplant, 2015, 15 (2) : 371–380.
- [24] 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]. J Heart Lung Transplant, 2013, 32 (7) : 734–743.
- [25] 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]. J Heart Lung Transplant, 2007, 26 (4) : 376–383.
- [26] Choong JW, Ou R, Lim YW, et al. Cold crystalloid perfusion provides cardiac preservation superior to cold storage for donation after circulatory death [J]. Transplantation, 2016, 100 (3) : 546–553.
- [27] Michel SG, La Muraglia GM 2nd, Madariaga ML, et al. Twelve-hour hypothermic machine perfusion for donor heart preservation leads to improved ultrastructural characteristics compared to conventional cold storage [J]. Ann Transplant, 2015, 20 : 461–468.
- [28] Van Caenegem O, Beauloye C, Vercruysse J, et al. Hypothermic continuous machine perfusion improves metabolic preservation and functional recovery in heart grafts [J]. Transpl Int, 2015, 28 (2) : 224–231.
- [29] Rosenbaum DH, Peltz M, DiMaio JM, et al. Perfusion preservation versus static preservation for cardiac transplantation : effects on myocardial function and metabolism [J]. J Heart Lung Transplant, 2008, 27 (1) : 93–99.
- [30] Michel SG, La Muraglia GM 2nd, Madariaga ML, et al. Preservation of donor hearts using hypothermic oxygenated perfusion [J]. Ann Transplant, 2014, 19 : 409–416.
- [31] Repse S, Pepe S, Anderson J, et al. Cardiac reanimation for donor heart transplantation after cardiocirculatory death [J]. J Heart Lung Transplant, 2010, 29 (7) : 747–755.
- [32] White CW, Ambrose E, Müller A, et al. Avoidance of Profound Hypothermia During Initial Reperfusion Improves the Functional Recovery of Hearts Donated After Circulatory Death [J]. Am J Transplant, 2016, 16 (3) : 773–782.
- [33] 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]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148 (3) : 1123–30; discussion 1130.
- [34] Rosenfeldt F, Ou R, Woodard J, et al. Twelve-hour reanimation of a human heart following donation after circulatory death [J]. Heart Lung Circ, 2014, 23 (1) : 88–90.
- [35] Cobert ML, Merritt ME, West LM, et al. Metabolic characteristics of human hearts preserved for 12 hours by static storage, antegrade perfusion, or retrograde coronary sinus perfusion [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148 (5) : 2310–2315.e1.
- [36] Peltz M, Cobert ML, Rosenbaum DH, et al. Myocardial perfusion

- characteristics during machine perfusion for heart transplantation [J]. *Surgery*, 2008, 144 (2): 225–232.
- [37] 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]. *J Heart Lung Transplant*, 2015, 34 (1): 113–121.
- [38] García Sáez D, Zych B, Sabashnikov A, et al. Evaluation of the organ care system in heart transplantation with an adverse donor/recipient profile [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98 (6): 2099–105; discussion 2105–2106.
- [39] 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 [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9987): 2577–2584.
- [40] 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 [J]. *Lancet*, 2015, 385 (9987): 2585–2591.
- [41] White CW, Ambrose E, Müller A, et al. Assessment of donor heart viability during ex vivo heart perfusion [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93 (10): 893–901.
- [42] Van Raemdonck D, Neyrinck A, Rega F, et al. Machine perfusion in organ transplantation: a tool for ex-vivo graft conditioning with mesenchymal stem cells? [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013, 18 (1): 24–33.
- [43] van Smaalen TC, Hoogland ER, van Heurn LW. Machine perfusion viability testing [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2013, 18 (2): 168–173.
- [44] Anthony C, Michel J, Christofi M, et al. Ex vivo coronary angiographic evaluation of a beating donor heart [J]. *Circulation*, 2014, 130 (25): e341–343.
- [45] Stamp NL, Shah A, Vincent V, et al. Successful heart transplant after ten hours out-of-body time using the transmedics organ care system [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24 (6): 611–613.
- [46] Messer SJ, Axell RG, Colah S, et al. Functional assessment and transplantation of the donor heart after circulatory death [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35 (12): 1443–1452.
- [47] García Sáez D, Bowles CT, Mohite PN, et al. Heart transplantation after donor circulatory death in patients bridged to transplant with implantable left ventricular assist devices [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2016, 35 (10): 1255–1260.

(收稿日期: 2017-04-11)

仲肇基, 刘盛. 供心机械灌注与保存研究进展[J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2017, 5 (3): 215–219.

• 国外医学之窗 •

供肝机械灌注保存后移植：临床一期实验

由于低温保存及缺血/再灌注损伤，导致部分供肝无法移植。本研究首次报道利用常温机械灌注装置（normothermic machine perfusion, NMP）运输保存供肝后接受移植。在临床一期实验中，供肝获取均为标准流程，获取后连接到NMP装置，运输至受体所在医院。实验组为NMP保存运输的供肝，对照组为低温保存的，1:2配比。结果有20例患者接受NMP运输保存后的供肝，NMP保存时间中位数9.3 (3.5, 18.5) 小时，对照组低温保存时间中位数8.9 (4.2, 11.4) 小时。肝移植术后两组移植肝30天生存率近似 (100% 比 97.5%, $P = 1.00$)。术后7天内NMP组天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST) 峰值明显低于对照组，中位数417 (84, 4 681) U 比 902 (218, 8 786) U, $P = 0.03$ 。这是世界上首次报道NMP运输保存后的供肝接受肝移植，验证其安全性及可行性。NMP对于提高供体肝脏利用率，改进移植肝功能具有一定意义。

史源, 编译自 *Am J Transplant*, 2016, 16 (6): 1779–1875.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26752191>