

心脏移植供心保存技术的研究进展

韩晓菲, 宋雪银, 徐贯杰[△]

河北医科大学第三医院麻醉科(石家庄 050051)

DOI:10.13820/j.cnki.gdyx.2015.05.043

器官移植技术是 20 世纪人类医学发展史的重要里程碑,自南非医生 barnard 于 1967 年成功进行世界首例人类原位心脏移植手术以来,随着手术的标准化、离体心脏保存技术的进步、经静脉心内膜活检技术的开展和新型免疫抑制剂的应用,使得心脏移植手术有了长足的发展。心脏作为人体单一器官其功能具有不可替代性,因此,有学者称心脏移植手术依然是治疗终末期心脏疾病“金标准”^[1]。随着越来越多的边缘器官的应用和保存方法的改进,采用机械灌注保存供体器官也越来越引发关注,虽然目前尚不明确这种方法是否完全优于传统冷藏保存。本文旨在阐明离体心脏器官保存液和保存方式的研究进展。

1 心脏保存机制分析与保存液的应用

近十年来,全球每年进行心脏移植手术近 5 000 例,已注册病例的中位存活期为 11 年^[2]。为满足不断增长的等待移植手术的患者接受治疗和远距离患者可以在供心保存时限内接受手术,延长离体心脏的保存期限及扩大供体选择范围已成为突出问题。目前其他脏器(如肝、肾)冷藏保存时限可达 24~48 h,而供体心脏冷藏保存时间仍局限在 4~6 h^[3],只有更完善的供心保存技术才能提高供心的利用价值,也是当今心脏移植手术技术发展的瓶颈,如何提高供心保存质量和突破保存时限是我们亟待解决的问题。

1.1 心脏保存机制分析 心脏保存的研究早在 20 世纪 60 年代由 Shumway 和 Lower 等首先展开,采用低温保存可降低心肌细胞代谢能量消耗,目前的心脏保存液低温保存方法仍是这一理论的延续。低温并不能使代谢停止,只是降低了细胞内酶的活性,减慢了生化反应速度。低温环境下氧解离曲线左移,这样严重抑制了血红蛋白携氧释放能力,有文献报道当温度至 12℃ 以下时,血红蛋白释放氧的活动就会停止^[4]。缺氧又会导致无氧酵解的激活,使乳酸产生,丙酮酸盐通过乳酸脱氢酶也可以代谢产生乳酸,导致细胞酸中毒。正常细胞内环境是膜外高钠、膜内高钾,细胞内外离子交换由 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP 酶}(\text{Na}^+ \text{ 泵})$ 来维持,而 Na^+ 泵的能量来源于线粒体中的氧化磷酸化释放 ATP,缺氧低温环境抑制了 Na^+ 泵的活性, Na^+ 进入胞内降低了浓度差,由于渗透作用导致细胞水肿。在恢复心肌灌注时,已经有缺氧代谢产物聚集的组织重新获得氧供后,会引起氧自由基的产生导致缺血再灌注损伤,用滤除白细胞的血液可减轻缺血再灌注损伤的发生。由于心脏必须在再灌注时就恢复水泵收缩功能以维持生命,与其他脏器保存有很大差别。心肌有大量的肌动蛋白和肌钙蛋白,当 ATP 缺乏时,肌动蛋白和肌球蛋白相互作用形成的横桥就会因为缺乏能量而不能打开,使心脏发生进行

性的不可逆的收缩,这种现象被称为“石头心”。

1.2 保存液的应用 为了克服低温保存的损害因素,医学工作者研究如何更好保存,主要体现在新型保护液及其添加物的研制,通过不断提高供心保存质量挽救了超过 10 万^[5]例患者。在过去的几十年里,已经研发了不少于 167 种供心保存液,以使心肌保护达到更佳效果。根据其停跳机制可分为去极化停跳液、极化停跳液和超极化停跳液。其中去极化停跳液在临床已应用多年,极化停跳液机制为快钠通道电流(I_{Na})阻滞剂,超极化停跳液机制为 ATP 敏感性钾通道 IK_{ATP} 电流开放剂。近年来,非去极化保存液的研究不断涌现。YANG 等^[6]研究发现,在 HTK 液中添加 ATP 敏感性钾通道 IK_{ATP} 电流开放剂吡那地尔,与单独 HTK 液保存相比,心脏保护效果及线粒体能量保护效果更优。吡那地尔作为一种 ATP 敏感性钾通道 IK_{ATP} 电流开放剂,可使细胞膜和线粒体上钾通道 IK_{ATP} 开放, K^+ 外流使心肌细胞膜内外电位近乎静息电位,心肌细胞动作电位时程缩短,使供心保存在最低代谢状态。但可能与之相关的致心律失常^[7]的不良反应,目前尚无有效解决办法,因此目前应用仅限于动物实验。目前临床常用保存液如下。

1.2.1 UW 液 在 20 世纪 80 年代,美国威斯康星大学 Belze 等发明了 University of Wisconsin 保护液,渗透浓度由乳糖酸和蜜三糖等组合获得,并添加羟乙基淀粉、ATP 的前体(腺苷)和氧自由基清除剂(谷胱甘肽和别嘌呤醇)等作为补充,采用 UW 液冷藏保存一些腹腔脏器在当时取得了较满意的保存效果。然而, UW 液的高钾水平可能导致心脏血管收缩,羟乙基淀粉可能引起红细胞聚集^[8],特别是心功能不全和严重肾功能不全的患者,液体负荷过重的危险性增加。UW 液目前广泛应用于临床,有两种不同的类型分别适用于机械灌注和冷藏保存。在机械灌注类型的 UW 液,乳糖被葡萄糖酸替代,并且降低钾离子浓度达到与细胞外液一致水平。COBERT 等^[9]研究报道, UW 液与 Celsior 液机械灌注实验对比结果显示 UW 液组可减少水肿发生,更适用于机械灌注保存。

1.2.2 HTK 液 Histidin - Tryptophan - Ketoglutarate 保存液最初是 1975 年由 Bretshneider 教授设计用于术中中心脏停搏,其主要特点和理论是:低钠(15 mmol/L)、低钙(0.015 mmol/L)、微高钾(9 mmol/L),影响动作电位 1 期钠内流,正常心肌细胞内外离子浓度靠 Na^+ 泵消耗能量调节,低温保存时 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP 酶}$ 活性受到抑制,而组氨酸缓冲成分可以由毛细血管迅速渗透到组织间隙发挥作用,而由细胞外液进入细胞内的能力很弱,防止细胞水肿发生。同时,组氨酸缓冲系统可以防止氢离子的堆积,解除其对缺血心肌糖酵解的抑制,色氨酸为尼克酰胺核苷酸辅酶(NAD、NADH)的前体,三羧酸循环脱下的氢通过 NAD/NADH 经呼吸链及氧化磷酸化产

[△]通信作者。E-mail: guanjieyu@hotmail.com

生 ATP α -酮戊二酸为三羧酸循环中间产物,它可以通过三羧酸循环、呼吸链和氧化磷酸化产生 ATP。组氨酸-色氨酸- α -酮戊二酸共同维持心肌细胞能量供给。20 世纪 90 年代欧洲进行了一项多中心随机前瞻性实验在肾移植比较 UW 液与 HTK 液,也是迄今为止唯一一项前瞻性实验比较这两种保存液。结果表明移植延迟恢复及三年存活率差异无统计学意义^[10]。而另一些研究发现,如果保存时间不超过 24 h,二者的保存能力类似^[11-13]。WU 等^[14]在 HTK 液基础上研制的新型冷藏保存液与传统 HTK 液经动物实验结果相比可以减轻心肌损伤和提高术后存活率,其中氯离子和铁螯合剂对器官具有明显保护作用。

1.2.3 Celsior 液 在 1994 年 Celsior 液被开发用于心脏移植的需要,这种保存液结合了 UW 液的渗透功效(乳糖、甘露醇)和 HTK 液的缓冲能力(组氨酸缓冲系统),在心脏移植过程中取得了良好的效果,后也被用于保存其他腹部脏器。RUDD 等^[15]提到,许多文献指出 Celsior 液保存的心脏优于 HTK 液保存的心脏。LIMA 等^[16]实验研究表明,采用 Celsior 液保存的心脏与 UW 液及 HTK 保护液保存的心脏相比跳动更稳定,心律更快。但是随着时间的延长,HTK 液对防止心肌细胞水肿的发生效果更好。LEE 等^[17]研究证实,长时间保存供心时,HTK 液优于 Celsior 液。CANNATA 等^[18]研究发现,不同保护液保存的供体心脏经移植手术在住院期间结果并无差异。COBERT 等^[19]报道,在经历长时间保存供体心脏时,不含胶体大分子成分的 Celsior 液与 UW 液相比保存的供心水肿更严重。LIMA 等^[20]研究显示,应用 Celsior 液在 10℃ 和 20℃ 保存的心脏结果优于 HTK 液和 ST. Thomas 液。

目前国际公认的单纯低温灌注保存心脏的安全时间为 4~6 h^[21]。RAO 等^[22]提出采用供体血灌注保存供心优于单纯冷藏保存。GIORDANO 等^[23]研究报道,冷血组和 Celsior 液组体外循环时间和阻断时间差异无统计学意义,室性心律失常和采用临时起搏器刺激的发生率无差异,但 Celsior 液组患者输血量较冷血组更多,输入红细胞量也更多。而 SUNG 等^[24]研究报道,单次剂量应用的 HTK 液可以与多次重复灌注的冷血停跳液达到同样有效的保存效果,两组在心肌酶学、血流动力学数据、重症监护时间及 30 d 死亡率差异无统计学意义,但多变量分析 HTK 液组比冷血组有更高的术后变力得分及更短的体外循环灌注时间。

2 目前常用心脏保存方法

2.1 单纯低温保存法 单纯低温灌注保存是应用最早、经济、可靠、经典的器官保存方法,此方法不断进步的核心技术是器官保存液的发展。在原位或离体状态下将 4℃ 保护液由主动脉根部以一定压力快速灌注使心脏停搏,然后浸泡于含 4℃ 保存液的容器中,在低温环境中保存并转运供心。OZCINAR 等^[25]首次报道,通过在保存液中添加基质蛋白酶的抑制剂强力霉素可以更好地保存供心功能。有研究指出当低温保存时,冷缺血会加重供心移植术后线粒体损伤和慢性排斥反应^[26]。LI 等^[27]报道,心肌细胞分泌的簇蛋白可以使供心更加耐受低温保存,在体外试验当心脏暴露在寒冷环境中

时簇蛋白的异位表达可以增加细胞膜稳定性和防止细胞学死亡,表明供心心肌细胞簇蛋白的表达上调可能具有潜在的保护作用,减少供心冷藏保存时缺血再灌注损伤。

2.2 机械灌注保存法 应用机械将新鲜保护液以微流量灌注冠脉系统,为心肌组织供应代谢所需营养物质和清除代谢废物,此方法关键因素在于保护液的成分和灌注压力,保护液的成分应该富含心脏代谢所需的营养底物和氧、缓冲成分、氧自由基清除剂、胶体物质,也可添加去白细胞含氧血。在理论上讲,采用机械灌注至少可以提供一个持续的营养供给并将代谢产物清除,实时添加药品和营养物质,并且可以减少血管痉挛,还可通过流量和阻力来评估器官活力。此外,机械灌注保持对离体脏器血管的持续血流动力学刺激,在器官非生理状态下具有积极作用,虽然目前我们对其机制尚不明确。采用微流量持续灌注方法避免停搏和温度过低保存的心脏超微结构保存效果比单纯低温保存效果更佳^[28-29]。近年的回顾性临床数据表明^[30-32],应用机械灌注保存器官的患者效果更好,特别是当供体器官质量不佳时。LI 等^[33]动物实验也证实低流量机械灌注保存器官优于单纯冷藏保存。BRANT 等^[34]研究报道无论经主动脉逆行灌注还是经冠状静脉窦逆行灌注,对于心脏功能的保存结果都至少不差于 Celsior 液 0~4℃ 冷藏保存。

尽管机械灌注的优势近年来已被临床研究证实,其涉及的机制尚不明确。值得注意的是^[35-36],机械灌注的搏动血流与某些具有流量依赖性的血管内皮细胞基因的表达有关。这些基因中的 Kruppel-like factor 2 (KLF2) 在参与保护血管内皮细胞作用过程中可能扮演了重要角色,通过抑制促炎症反应,从而削减了先天性免疫系统的激活。此外,血流介导的 KLF2 对血管紧张素的产生具有作用,特别是内皮来源的一氧化氮,以及作用于抗血栓形成基因的表达(如血栓调节素)。当然,不同类型的设备所产生的血流形态的也会产生争议。AMIR 等^[37]研究认为搏动血流灌注周围血管反应性优于持续血流;而另一些学者更新的研究结果显示搏动血流灌注与持续血流灌注的结果无差异^[38-39];LOOR 等^[40]研究认为持续血流灌注装置相关发病率低于搏动血流灌注装置。

2.3 常温不停跳灌注保存法 1998 年由 HASSANEIN 等^[41]提出脱离降低能量代谢的低温理论而采用机械灌注仿在生理状态保存供心,用去除白细胞和血小板的血液给心脏提供能量物质,排除代谢废物并及时调整异常指标,并且可根据需要添加药品,使离体供心保存时间达到 12 h。2005 年,以 Hassanein 为首的美国 TransMedics 公司根据这一方法研制出多器官呵护系统,目前该系统还在美国和欧洲进行 II 期临床试验,截至 2011 年 10 月,在欧洲和美国已经有 125 例患者接受了应用器官呵护系统保存的供心。该器官呵护系统有助于提高健康器官的利用率,延长离体保存时间并可以允许医生更好地评价供心功能。VAN RAEMDONCK 等^[42]研究报道,连续灌注保存可以更好地渗透便于保存器官,输送氧气和营养物质,去除有毒代谢产物,更先进的灌注设备允许实时监控器官生化状态,改善器官功能,并可鉴别脏器是否可以用于移植。YANG 等^[43]研究报道,常温血液持续灌注保存不停跳心脏是一种有效的适用于心脏移植的保存

方式。GARBADE 等^[29] 研究报道,采用不停跳获取的供心以 40~50 mmHg 压力灌注保存组与 HTK 停跳获取供心后再以 80~90 mmHg 的灌注压力保存组相比,采用低压力灌注可以得到更好的效果并且更长时间地保存供心,但是保存 12 h 也出现心肌损伤迹象,说明最大保存时限为 12 h。

通过对目前供心保存技术的研究我们发现,传统冷藏保存技术在特定阶段应用于临床达到了部分手术需要,随着保存液成分的不断改进供心保存效果也在逐步提高。但是,由于保存时间受限已然限制了供心移植手术满足更多的患者。而非去极化保存液由于自身的不良反应目前尚不能进行临床应用。而随着常温氧合血不停跳灌注保存技术的发展^[43-44],点亮了我们对提高供心保存效果新的发展方向。与此同时,由于红细胞中无线粒体,只能通过无氧酵解来提供能量,而离开人体肝脏糖异生代谢,乳酸不能参与代谢而产生蓄积,需要实时予以监测,并持续泵注葡萄糖及胰岛素并及时调整剂量予以补充能量代谢底物。同时随着泵注时间延长红细胞也会破坏,离心泵较滚压泵能够减轻红细胞破坏,但是超过 8 h 也会有红细胞破坏,需要更换新鲜血液来维持供心灌注。由此看来,常温不停跳灌注保存技术还需要我们不断改进和完善,我们看到供心保存技术的发展由低温冷藏保存到机械灌注保存再到常温氧合血不停跳灌注保存,这是以科学技术进步为依托的发展过程,我们相信供心保存工作将会越来越接近在体生理状态。

参考文献

- GEORGE T J, ARNAOUTAKIS G J, BAUMGARTNER W A, et al. Organ storage with university of wisconsin solution is associated with improved outcomes after orthotopic heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(9): 1033-1043.
- STEHLIK J, EDWARDS L B, KUCHERYAVAYA A Y, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report—2011[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(10): 1078-1094.
- JAHANIA M S, SANCHEZ J A, NARAYAN P, et al. Heart preservation for transplantation: Principles and strategies[J]. Ann Thorac Surg, 1999, 68(5): 1983-1987.
- MAGOVERN JR G, FLAHERTY J, GOTT V, et al. Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures[J]. Circulation, 1982, 66(2 Pt 2): 160.
- STEHLIK J, EDWARDS L B, KUCHERYAVAYA A Y, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-eighth adult heart transplant report - 2011[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(10): 1078-1094.
- YANG L, YU T. Prolonged donor heart preservation with pinacidil: The role of mitochondria and the mitochondrial adenosine triphosphate-sensitive potassium channel[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 139(4): 1057-1063.
- FERRIER G R, HOWLETT S E. Pretreatment with pinacidil promotes arrhythmias in an isolated tissue model of cardiac ischemia and reperfusion[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 313(2): 823-830.
- OLSCHEWSKI P, HUNOLD G, EIPEL C, et al. Improved microcirculation by low-viscosity histidine-tryptophan-ketoglutarate graft flush and subsequent cold storage in university of wisconsin solution: Results of an orthotopic rat liver transplantation model[J]. Transpl Int, 2008, 21(12): 1175-1180.
- COBERT M, PELTZ M, WEST L, et al. Importance of organ preservation solution composition in reducing myocardial edema during machine perfusion for heart transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(5): 1591-1594.
- DE BOER J, DE MEESTER J, SMITS J, et al. Eurotransplant randomized multicenter kidney graft preservation study comparing htk with uw and euro-collins[J]. Transpl Int, 1999, 12(6): 447-453.
- AGARWAL A, MURDOCK P, FRIDELL J A. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and university of wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts[J]. Transplantation, 2006, 81(3): 480-482.
- LYNCH R, KUBUS J, CHENAULT R, et al. Comparison of histidine-tryptophan-ketoglutarate and university of wisconsin preservation in renal transplantation[J]. Am J Transplantation, 2008, 8(3): 567-573.
- ROELS L, COOSEMANS W, DONCK J, et al. Inferior outcome of cadaveric kidneys preserved for more than 24 hr in histidine-tryptophan-ketoglutarate solution[J]. Transplantation, 1998, 66(12): 1660-1664.
- WU K, TÜRK T R, RAUEN U, et al. Prolonged cold storage using a new histidine-tryptophan-ketoglutarate-based preservation solution in isogeneic cardiac mouse grafts[J]. Eur Heart J, 2011, 32(4): 509-516.
- RUDD D M, DOBSON G P. Eight hours of cold static storage with adenosine and lidocaine (adenocaine) heart preservation solutions: Toward therapeutic suspended animation[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(6): 1552-1561.
- LIMA M L, FIORELLI A I, VASSALLO D V, et al. Comparative experimental study of myocardial protection with crystalloid solutions for heart transplantation[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2012, 27(1): 110-116.
- LEE S, HUANG C S, KAWAMURA T, et al. Superior myocardial preservation with htk solution over celsior in rat hearts with prolonged cold ischemia[J]. Surgery, 2010, 148(2): 463-473.
- CANNATA A, BOTTA L, COLOMBO T, et al. Does the cardioplegic solution have an effect on early outcomes following heart transplantation? [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 41(4): e48-e53.
- COBERT M L, PELTZ M, WEST L M, et al. Importance of organ preservation solution composition in reducing myocardial edema during machine perfusion for heart transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(5): 1591-1594.
- LIMA M L, FIORELLI A I, VASSALLO D V, et al. Deleterious effect of hypothermia in myocardial protection against cold ischemia: A comparative study in isolated rat hearts[J]. Transplant Proc, 2012, 44(8): 2326-2332.
- TAYLOR D O, EDWARDS L B, BOUCEK M M, et al. Registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-second official adult heart transplant report—2005[J]. J Heart Lung Transplant, 2005, 24(8): 945-955.

- [22] RAO V, FEINDEL C M, WEISEL R D, et al. Donor blood perfusion improves myocardial recovery after heart transplantation[J]. J heart lung transplanta, 1997, 16(6): 667-673.
- [23] GIORDANO P, SCRASCIA G, D'AGOSTINO D, et al. Myocardial damage following cardiac surgery: comparison between single-dose celsior cardioplegic solution and cold blood multi-dose cardioplegia[J]. Perfusion, 2013, 28(6): 496-503.
- [24] SUNG S Y, LIN C Y, SONG J Y, et al. Myocardial protection in donor heart preservation: A comparison between bretschnneider's histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and cold blood cardioplegia[J]. Transplant Proc, 2014, 46(4): 1077-1081.
- [25] OZCINAR E, OKATAN E N, TUNCAY E, et al. Improvement of functional recovery of donor heart following cold static storage with doxycycline cardioplegia[J]. Cardiovasc Toxicol, 2014, 14(1): 64-73.
- [26] SCHNEEBERGER S, AMBERGER A, MANDL J, et al. Cold ischemia contributes to the development of chronic rejection and mitochondrial injury after cardiac transplantation[J]. Transpl Int, 2010, 23(12): 1282-1292.
- [27] LI S, GUAN Q, CHEN Z, et al. Reduction of cold ischemia-reperfusion injury by graft-expressing clusterin in heart transplantation[J]. J Heart Lung Transplant, 2011, 30(7): 819-826.
- [28] AUPPERLE H, GARBADE J, ULLMANN C, et al. Comparing the ultrastructural effects of two different cardiac preparation-and perfusion-techniques in a porcine model of extracorporeal long-term preservation[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2007, 31(2): 214-221.
- [29] 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[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2009, 15(2): 275-283.
- [30] D'ALESSANDRO A, FERNANDEZ L, CHIN L, et al. Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience[J]. Ann Transplant, 2004, 9(1): 68-71.
- [31] MATSUOKA L, SHAH T, ASWAD S, et al. Pulsatile perfusion reduces the incidence of delayed graft function in expanded criteria donor kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2006, 6(6): 1473-1478.
- [32] SCHOLD J D, KAPLAN B, HOWARD R J, et al. Are we frozen in time? Analysis of the utilization and efficacy of pulsatile perfusion in renal transplantation[J]. Am J Transplant, 2005, 5(7): 1681-1688.
- [33] LI L B, MA L, SU C, et al. Low-flow perfusion preservation versus static preservation for isolated rat heart: effects on recovery of myocardial function[J]. Transplant Proc, 2013, 45(2): 523-527.
- [34] BRANT S M, ROSENBAUM D H, COBERT M L, et al. Effects of antegrade and retrograde machine perfusion preservation on cardiac function after transplantation in canines[J]. Transplant Proc, 2014, 46(5): 1601-1605.
- [35] BOON R, HORREVOETS A. Key transcriptional regulators of the vasoprotective effects of shear stress[J]. Hamostaseologie, 2009, 29(1): 39-40.
- [36] RAO R M, YANG L, GARCIA CARDENA G, et al. Endothelial-dependent mechanisms of leukocyte recruitment to the vascular wall[J]. Circ Res, 2007, 101(3): 234-247.
- [37] AMIR O, RADOVANCEVIC B, DELGADO R M, et al. Peripheral vascular reactivity in patients with pulsatile vs axial flow left ventricular assist device support[J]. J Heart Lung Transplant, 2006, 25(4): 391-394.
- [38] HEALY A H, MASON N O, HAMMOND M E, et al. Allograft rejection in patients supported with continuous-flow left ventricular assist devices[J]. Ann Thorac Surg, 2011, 92(5): 1601-1607.
- [39] PETRUCCI R J, ROGERS J G, BLUE L, et al. Neurocognitive function in destination therapy patients receiving continuous-flow vs pulsatile-flow left ventricular assist device support[J]. J Heart Lung Transplant, 2012, 31(1): 27-36.
- [40] LOOR G, GONZALEZ STAWINSKI G. Pulsatile vs Continuous flow in ventricular assist device therapy[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2012, 26(2): 105-115.
- [41] HASSANEIN W H, ZELLOS L, TYRRELL T A, et al. Continuous perfusion of donor hearts in the beating state extends preservation time and improves recovery of function[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 116(5): 821-830.
- [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] YANG Y, LIN H, WEN Z, et al. Keeping donor hearts in completely beating status with normothermic blood perfusion for transplants[J]. Ann Thorac Surg, 2013, 95(6): 2028-2034.
- [44] 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[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2009, 15(2): 275-283.

(收稿日期:2014-08-08 编辑:庄晓文)