

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.16.006

一种猪模型的体外肺灌注系统的建立*

贾建博¹ 田 丰¹ 熊延路¹ 思 越² 卢 强¹ 李小飞¹ 韩 勇¹ 赵晋波^{1Δ}

(1 空军军医大学唐都医院胸外科 陕西 西安 710038; 2 空军军医大学基础医学院学员队 陕西 西安 710032)

摘要 目的: 体外肺灌注技术(Ex vivo lung perfusion, EVLP)对于肺移植的实施意义重大,但成本昂贵。本文采用国产经济材料建立猪模型的 EVLP 系统,以探索保证系统性能的同时降低移植费用。**方法:** 我们首先依据国产材料配置肺灌注液,并组装管道、连接仪器以建立 EVLP 系统;之后通过外科手术获得 3 头家猪的肺脏,并灌注肺灌注液,低温保存 6 小时;最后我们将肺脏连接到 EVLP 系统,通过血气分析和肺功能检查来评估肺脏随时间变化的状况。**结果:** 离体并在低温保存 6 小时的猪肺脏,通过我们建立的相对经济的 EVLP 系统,可以在 2 小时内维持良好的氧合功能和肺生理指标:肺动脉压、气道峰压、平台压力、肺动脉氧分压和二氧化碳分压和左心房的氧分压和二氧化碳分压都保持稳定,同时肺脏具有正常的颜色和弹性,没有明显水肿和功能损害。**结论:** 我们建立的 EVLP 系统可以有效地维护离体猪肺的生理功能,且降低了成本,从而为肺移植体外肺灌注技术的优化应用提供了研究基础。

关键词: 肺移植;体外肺灌注;肺功能;血气分析

中图分类号: R-33; R617; R655.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)16-3033-06

Using Porcine Models to Evaluate an ex vivo Lung Perfusion System*

JIA Jian-bo¹, TIAN Feng¹, XIONG Yan-lu¹, SI Yue², LU Qiang¹, LI Xiao-fei¹, HAN Yong¹, ZHAO Jin-bo^{1Δ}

(1 Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 School of Basic Medicine, Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: Ex vivo lung perfusion (EVLP) is significant for lung transplantation but is costly. In this research, the EVLP system of pig model was established by using domestic economic materials to maintain the efficacy of the system while reducing the cost. **Methods:** We first configured the lung perfusate and assemble chambers via reasonably priced materials to established the EVLP system. Then we surgically obtained the lungs of three domestic pigs, perfused the lung perfusate, and stored them for 6 hours at low temperature. Finally, the lungs were connected to the EVLP system, and blood gas analysis and lung functional examination were used to assess the physiological function of the lungs over time. **Results:** By using this relatively low-priced EVLP system, we successfully obtained pig lungs and stored them for 6 hours at low temperature. Within 2 hours, the modified lung perfusion system maintained good oxygenation function and lung physiological indexes. Pulmonary arterial pressure, peak inflation pressure, platform pressure, pulmonary oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure, and left atrial oxygen partial pressure and carbon dioxide partial pressure were all stable, while the lungs had normal color and elasticity without significant edema and functional damage. **Conclusions:** The EVLP system we established can effectively acquire and store the physiological functions of the donor pig lungs. Besides such systems could reduce costs greatly. Together, what we done provided research basis for optimizing the ex vivo lung perfusion techniques for the application of lung transplantation.

Key words: Lung transplantation; Ex vivo lung perfusion; Pulmonary function; Blood gas analysis

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R617; R655.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)16-3033-06

前言

肺移植是治疗肺纤维化、重度肺气肿等终末期肺疾病的最有效方法,然而合适供体肺的缺乏和供体肺利用率低却严重限制了肺移植技术的开展^[1-9]。体外肺灌注(Ex vivo lung perfusion,

EVLP)是一种通过体外肺通气和肺灌注来保存、评估和调节肺功能的新技术^[10]。简而言之,将获得的供体肺置于模拟生理状态下的体外呼吸循环系统中。在这个系统中,呼吸机为肺部提供呼吸支持。一种含人白蛋白的特殊液体被灌注入肺。这种高氧灌注液经体外膜肺装置脱氧并富含二氧化碳后再灌注入肺,

* 基金项目:陕西省自然科学基金(2016JM8087);唐都医院科技创新基金(2013CXTS008)

作者简介:贾建博(1984-),硕士,主治医师,主要研究方向:胸部疾病的基础及临床研究,E-mail: 18636668869@163.com

Δ 通讯作者:赵晋波(1982-),硕士生导师,副教授,主要研究方向:胸部疾病的基础及临床研究,

E-mail: zhaojinbo@aliyun.com,电话:029-84777437

(收稿日期:2019-02-03 接受日期:2019-02-27)

来模拟心脏对肺的灌注^[11-13]。该系统对肺移植来说意义重大。一方面,该系统能够实时有效评价供体肺,弥补了低温保存供体肺的评价滞后性^[14]。另一方面,供体肺可以通过该系统得到有效的维护和修复,如应用药物处理炎症、感染水肿等损害肺脏的因素^[15]。因此,EVLP的出现大大增加了供体肺的可应用数量,促进了肺移植的发展^[16-20]。

然而,EVLP技术的成熟应用仍存在问题。其中昂贵的设备和灌注液是限制了EVLP的大规模应用的主要因素^[10,21]。因此,EVLP需要进一步优化。我们以较为经济的国产材料为基础,结合多伦多大学成熟的EVLP技术,设计了改良的EVLP系统。该系统能够成功获取供体猪肺,并能够有效维护供体猪肺的功能。我们的研究为改进EVLP技术提供了一定的参考,也为肺移植技术的大规模应用提供了一定的研究依据。

1 材料与方法

1.1 材料

实验所需药物和设备:戊巴比妥钠、陆眠宁、肝素钠、前列腺素E1、自行管理的低钾葡聚糖、体外肺灌注(低钾右旋糖酐,含7%人白蛋白)、变温水箱、离心泵、膜肺、白细胞过滤器、呼吸机(德国)、压缩气体混合物(86%氮气,8%二氧化碳,6%氧气)。实验动物:家猪(严格遵守2006年科学技术部发布的《关于善

待实验动物的指导性意见》)。

1.2 步骤和方法

1.2.1 猪肺脏的手术获取和储存 三头猪在手术前禁食12小时,之后肌内注射戊巴比妥钠(18-20毫克/公斤)和陆眠宁(0.1毫克/公斤)。麻醉稳定后,取仰卧位气管插管并连接呼吸机。(潮气量10毫升/公斤;PEEP:5 cm H₂O;呼吸速率:16-18次/分钟;吸入氧浓度:50%)接着消毒铺单,从胸骨正中切口开入胸腔(图1a)。同时向下延伸至腹部中线,将空肠等器官从腹腔中取出,使其不再压迫膈肺(图1b)。随后经右心房注射肝素(300 U/Kg),游离上下腔静脉。释放升主动脉和肺动脉锥,从肺动脉锥插入肺灌注管(图1c)。灌注前进行肺扩张,保持气道压力在25 cmH₂O约20秒。然后从肺动脉注入前列腺素E1(500 μg)。当血压开始下降时,结扎上下腔静脉,切开左心耳(直径约2 cm),阻断主动脉。随后,使用低钾右旋糖酐肺灌注液(50~60 mL/Kg),在离心脏高度约30 cm处行双侧肺灌注15分钟(图1d)。另外,在灌注结束时,用500 mL灌注液在30 cmH₂O重力下进行反向灌注,直至双肺全白(图1e)。然后,将肺膨胀至60-70%(压力15-20 cmH₂O),并给予50%氧通气(夹住气管确保不发生部分肺不张)。然后切开主动脉、气管、上腔静脉,取出完整的心肺标本。双肺保存在4度低钾右旋糖酐肺灌注液中。

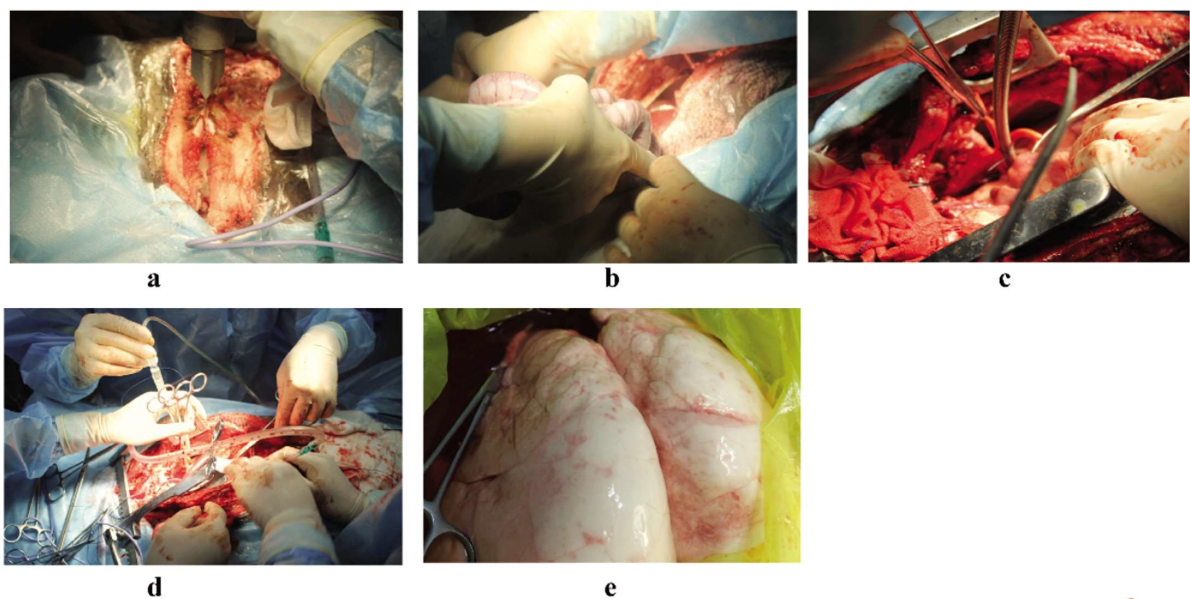


图1 猪肺脏的手术获取和体外维护

Fig.1 Surgical acquisition and external maintenance of pig lungs

1.2.2 建立EVLP系统 我们使用国产低钾右旋糖酐液(7%白蛋白)配制了肺灌注液,并使用东莞科威公司的膜式氧合器和体外循环管道(动静脉插管)以及宁波拉菲尔公司的心脏停搏液灌注器等材料构建EVLP系统。该系统中,肺灌注液首先通过中央泵泵出,经过膜肺和温度交换器进行气体和温度转换后,由白细胞过滤器处理,最后在流量监测器的控制下,由肺动脉进入肺脏。灌注液通过左心房流出肺脏,接着注入蓄水池,再循环往复。

1.2.3 体外肺灌注及肺功能评估 首先,在1.5 L灌注液中加入肝素(10000 IU)、头孢唑林钠(500 mg)和甲泼尼龙(500 mg)并

预冲洗EVLP管(图2a)。切除猪左心房后(图2b),行肺动脉及左心房插管(图2c, 2d)。插管完成后,在30 cmH₂O重力下,用500 mL灌注液进行反向输注,检查有无渗漏。接着插管并连接呼吸机进行肺通气(潮气量:7 mL/kg; PEEP:5 cmH₂O;呼吸频率:7次/分钟)。完成上述步骤后,我们启动EVLP。第一步是将左心房连接到回路上,然后缓慢排气。当气体排出后,连接插管肺脏。逐渐提高灌注温度和每分钟心输出量。当心输出量大于20%时,应检查肺动脉和左心房压力,避免对肺造成过大的压力损伤。当温度达到32摄氏度时,流量开始增加。初始流量为0.5 L/min,持续调节,直到进入肺的CO₂分压维持在35-45 mmHg

之间。最终达到心脏输出量的 40 %。每小时进行膨肺(本实验每次膨肺采用将潮气量提高到 10 mL/kg,维持肺呼吸 1 min 来代替膨肺),压力维持在最大 25 cmH₂O,并采取灌注液行血气分析(图 2e)。每小时进行肺功能评估,即评估前 10 分钟膨胀肺

脏,记录肺在不同时间点的生理参数。包括肺动脉压力、气道峰值压力、平台压力。应注意以下事项。首先,通过调节血库高度,维持左心房 3-5 mmHg 的压力。第二,每 2 小时更换 100 毫升的灌注液,以维持葡萄糖浓度和新的灌注液成分。

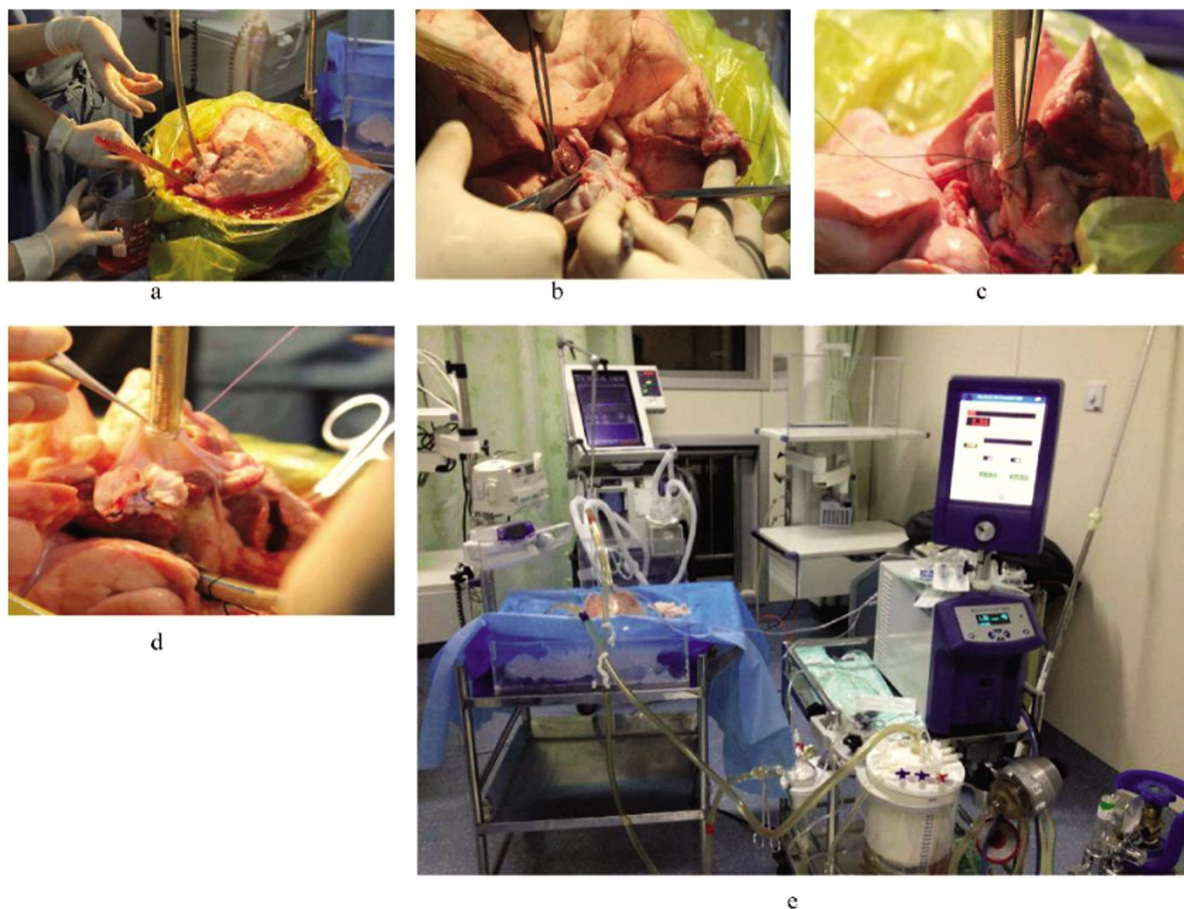


图 2 猪肺脏的体外肺灌注

Fig.2 Porcine lung perfusion in vitro

1.3 方法及统计学分析

所有实验至少重复三次。数据采用 SPSS 软件进行统计分析。以平均值± 标准差来展示测量数值。采用单因素方差分析和 Dunnett-t 检验各组间差异, $P < 0.05$ 为有统计学意义的检验值。

2 结果

2.1 通过经济材料建立 EVLP 系统

我们利用上述经济材料建立了 EVLP 系统。如上所述,呼吸机为肺提供通气,体外循环系统为肺提供灌注。体外循环系统主要通过肺动脉将灌注液通过泵体泵入肺,再由左心房流出肺。灌注液每次进入肺时都在膜肺、热交换器和白细胞过滤器中进行处理。物理图如图 3a 所示,原理图如图 3b 所示。

2.2 EVLP 系统能在一定时间内有效维持供体猪肺的生理功能

为了评估 EVLP 的功能,我们对体外储存 6 小时后的猪肺进行灌注。每小时进行肺功能测试血气分析。见表 1。

我们发现肺动脉压(Pulmonary artery pressure, PAP)、气道峰压(Peak inflation pressure, PIP)和平台压力(Plateau pressure, PP)在初期变化不大。左心房氧分压(Left atrial oxygen partial pressure, LAPO₂)、左心房二氧化碳分压(Left atrial carbon

dioxide partial pressure, LAPCO₂)、肺动脉氧分压(Pulmonary oxygen partial pressure, PAPO₂) 和肺动脉二氧化碳分压(Pulmonary carbon dioxide partial pressure, PAPCO₂) 保持稳定。随后,随着时间的推移,PAP、PIP、PP 升高。PAPO₂ 升高,PAPCO₂ 降低,而 LAPO₂ 降低,LAPCO₂ 升高。2 小时内各指标没有显著差异,但从第 3 小时开始显著不同于生理值。见图 4。在开始灌注 2 小时后,肺具有正常状态下的颜色和弹性(图 5a, 5b)。但 3 小时后肺部逐渐开始有局部水肿(图 5c)。4 小时后肺水肿明显加重(图 5d)。

3 讨论

慢性阻塞性肺病、间质性肺纤维化以及肺动脉高压等慢性进展性肺部疾病在临床上较为常见。且随着病程加重,常规的药物等治疗方式已经很难起效,严重危害了人们的健康水平^[1]。肺移植技术的兴起为此类终末期肺部疾病带来福音,可以说,肺移植技术是治疗终末期肺部疾病的最有效措施^[1]。根据国际心肺移植协会 2017 年的发布消息,世界范围内已经开展了 60 余万例的肺移植手术。然而,可供移植的供体肺的数量远远少于肺移植手术的需求^[22,23]。除了供体肺器官短缺,供体肺利用率

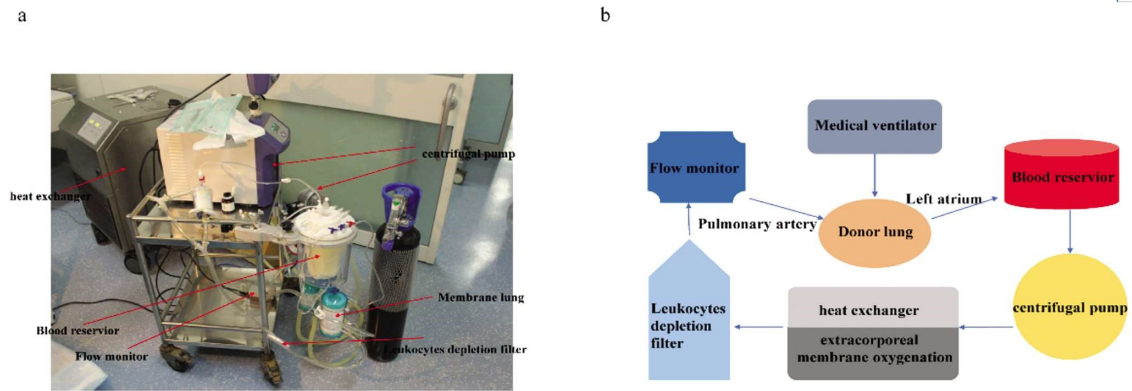


图3 经济材料建立的 EVLP 实物图和示意图

Fig.3 Economic materials to establish the EVLP physical map and schematic

表 1 不同时段的气血和肺功能指标

Table 1 Indicators of blood gas and lung function during different time periods (m+s)

	PAP	PIP	PP	LAPO ₂	LAPCO ₂	PAPO ₂	PAPCO ₂
	mmHg	cmH ₂ O	cmH ₂ O	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
PI	5± 2	11± 2	8± 2	471± 9	31± 1	92± 5	71± 1
1h	7± 1	11± 2	8± 2	460± 12	36± 17	95± 4	68± 5
2h	9± 1	12± 2	8± 1	440± 21	41± 1	105± 5	66± 4
3h	13± 2	17± 3	11± 3	310± 10	50± 2	101± 11	61± 3
4h	25± 3	20± 5	13± 2	260± 27	51± 7	105± 5	52± 4

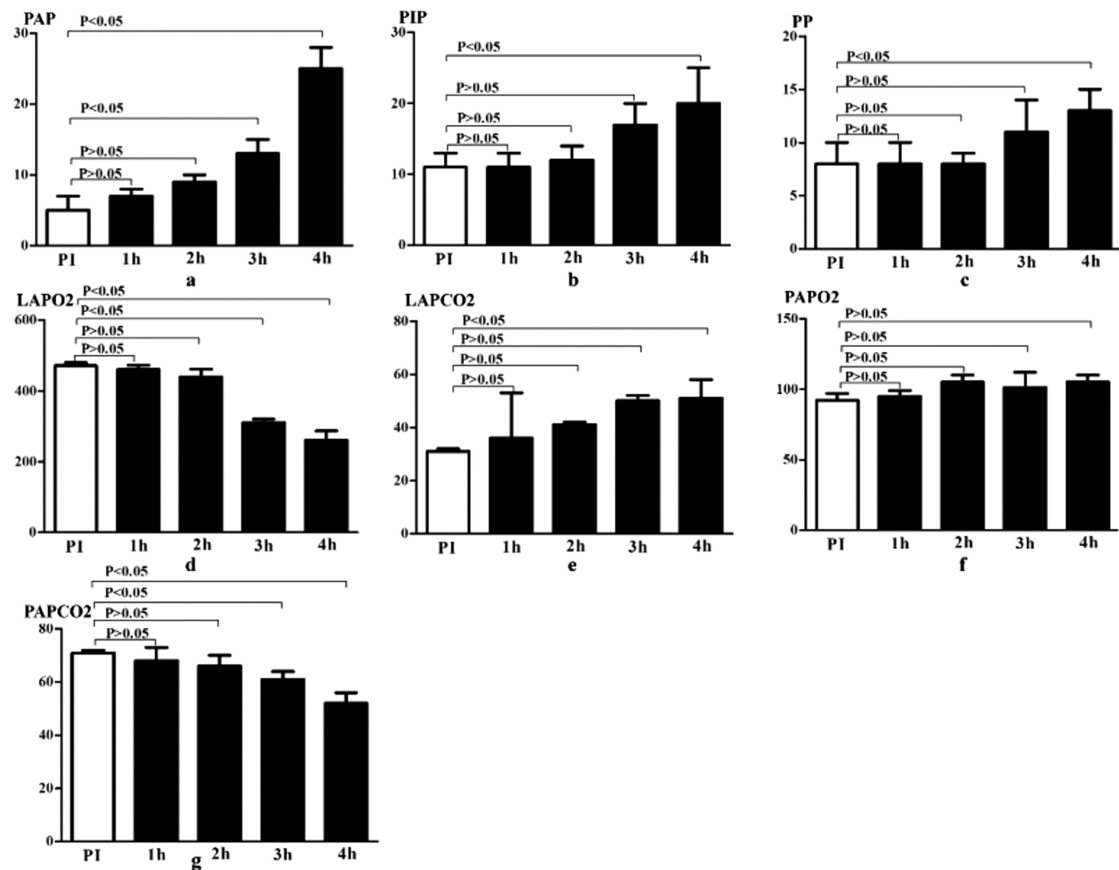


图4 各指标随时间的变化差异

Fig.4 The variation of each index with time

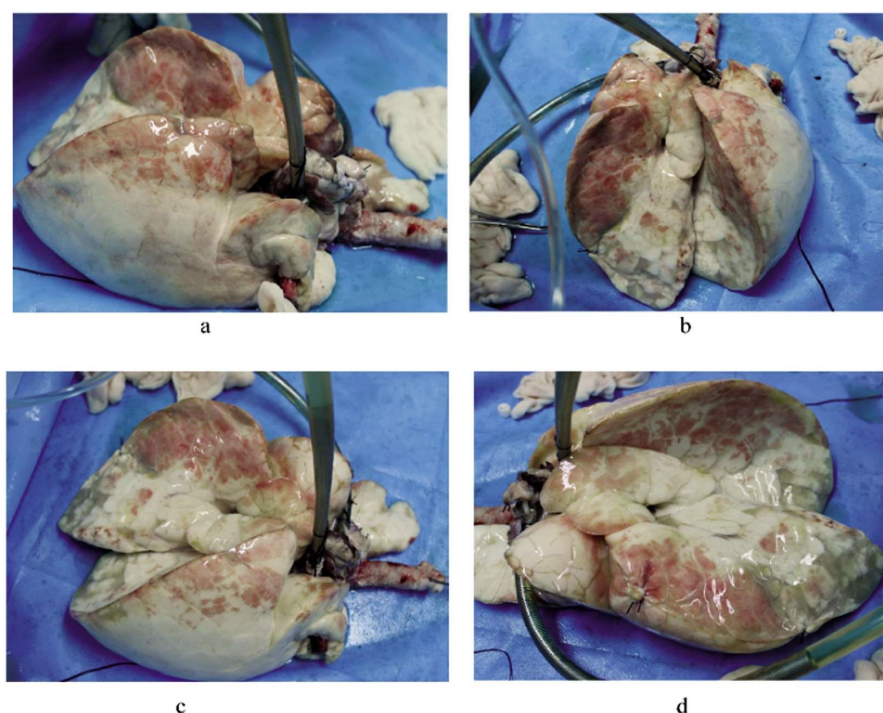


图 5 猪肺脏随时间的变化

Fig.5 Changes of pig lung changes over time

低也是限制肺移植的一个重要原因,多种原因诸如感染、水肿、气压伤等均可损害供体肺脏,使其达不到严格的移植标准,在临床上称为边缘性供体肺^[1]。

EVLP 技术的发展和成熟显著促进了肺移植的开展^[3]。一方面 EVLP 技术通过灌注液和机械通气,保持离体肺脏的营养和气体供应,进而有效维护供体肺的生理功能,延长其体外储存时间^[11]。在动物学实验上, EVLP 技术在供体肺的维护和储存上已经证实优于低温保存。而临床实验也进一步证实了 EVLP 技术较冷冻保存可以延长供体肺的离体时间,改善供肺状况^[11];另一方面, EVLP 技术可以在一定程度上修复边缘肺^[15]。例如 EVLP 可以通过调整机械通气的压力,重新扩张塌陷的肺泡,还可以改善灌洗液的成分来治疗炎症、水肿等肺损伤^[15]。在实验研究中,已经证实通过提高灌洗液的渗透压,以及在气道或者灌注液中添加肾上腺素、糖皮质激素、抗生素以及纤溶剂等可以显著改善供体肺的水肿、炎症、感染以及栓塞等损害,可以说 EVLP 显著提高了供体肺的利用率^[11,14,15]。除此之外, EVLP 技术可以实现对供体肺功能的实时精准评估,从而提高肺移植手术的可评估性和安全性^[14]。在该技术未实施之前,供体肺的功能评估只能在离开供体前,在离体至移植这段时间内都处于评估盲区。而开展 EVLP 技术,可以通过肺泡灌洗液、血气指标、支气管镜探查以及影像学检查等实现肺脏功能状况的实时监测,从而提高供体肺的评定质量,增加肺移植成功率^[14]。所以 EVLP 技术是优化提升肺移植开展的关键^[10,24,25]。从历史发展顺序来说,体外灌注技术要早于移植技术。早在 1935 年, Carrel 等就提出了通过体外灌注来增加离体器官存活时间的设想,并在肾脏、心脏等器官上成功开展^[10]。而肺部的体外灌注,即 EVLP 技术的第一个成功应用则是由 Steen 团队完成的。2001 年,他们使用 Perfadex 液冷却供体肺并通过手术获

得。在 65 分钟的 EVLP 后,成功进行了一次肺移植^[26]。随后,研究小组采用 EVLP 技术治疗当时不符合标准的供肺,显著改善供肺功能,并成功进行肺移植^[27]。多伦多医院进一步完善了 EVLP 技术,采用逐步常温、缓慢灌注、保护性肺通气等措施,显著延长了供肺的保存时间,实现了供肺的实时评估和治疗维护^[11,28,29]。

在如今的临床应用上, EVLP 技术的要求较一般医疗操作复杂且严格^[16,17]。需要专职团队获取供体肺、实时评估、操作并维护 EVLP 系统以及肺移植手术和术后康复。目前常见的 EVLP 方案主要包括 Lund 技术、OCSTM 技术和多伦多技术^[18]。多伦多医院在 EVLP 技术上的丰富经验为我们的研究提供了充分的借鉴和参考。总的来说,该技术就是模拟肺在生理状况下的环境,通过气管插管器械通气维护肺部的气体供应,通过含有特殊成分的灌注液模拟心肺血液循环,同时通过多种监测手段来实时评估供体肺脏的功能指标^[16-19]。

EVLP 虽然有很多优势,但大规模推广仍存在问题^[16,17,25,30]。一个重要原因就是 EVLP 设备及其专用灌洗液价格过高。我们采用国产的材料配制了灌注液,连接管道并组装仪器,从而建立了相对经济的 EVLP 系统。并且我们的系统性能没有降低,一方面可以在 2 小时内维持已经离体 6 小时的供体肺脏的生理状况,另一方面该系统还可以实时监测肺脏的各项生理指标。因此,我们的研究在保证 EVLP 技术的优良性能的同时,降低了医疗成本。

当然,我们的研究也存在一定局限性。首先,我们使用的心包重建技术与传统的闭合心房装置相比,缺乏进一步的对比试验。其次,实验中的体外膜氧合设备仍然依赖于昂贵的材料,这在以后的探索中可能也会被低成本的材料所替代。总的来说,我们的研究初步探讨了采用经济设备建立 EVLP 可行性。为今

后 EVLP 临床应用提供了初步的实验依据。在未来的研究中,我们需要进一步优化设备和灌注液,同时在病理生理学方面进行更细致的研究,以此为推动 EVLP 的大规模应用提供一定帮助。

参考文献(References)

- [1] Valapour M, Skeans MA, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Lung [J]. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2017, 17(Suppl 1): 357-424
- [2] Ueda S, Chen-Yoshikawa TF, Hijiya K, et al. Lung transplantation after haematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2018, 53(6): 1286-1287
- [3] Roux A, Sage E, Cerf C, et al. Evolution and progress of lung transplantation: An analysis of a cohort of 600 lung transplant patients at the Hospital Foch[J]. Revue des maladies respiratoires, 2019 [Epub ahead of print]
- [4] Joubert KD, Awori Hayanga J, Strollo DC, et al. Outcomes after lung transplantation for patients with occupational lung diseases [J]. Clinical transplantation, 2019, 33(1): e13460
- [5] Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension[J]. The European respiratory journal, 2019, 53(1) [Epub ahead of print]
- [6] Santambrogio L, Tarsia P, Mendogni P, et al. Transplant options for end stage chronic obstructive pulmonary disease in the context of multidisciplinary treatments [J]. Journal of thoracic disease, 2018, 10 (Suppl 27): S3356-s3365
- [7] Krutsinger D, Reed RM, Blevins A, et al. Lung transplantation from donation after cardiocirculatory death: a systematic review and meta-analysis [J]. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2015, 34(5): 675-684
- [8] Valapour M, Skeans MA, Heubner BM, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: lung [J]. American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, 2014, 14(Suppl 1): 139-165
- [9] Ware LB, Wang Y, Fang X, et al. Assessment of lungs rejected for transplantation and implications for donor selection [J]. Lancet (London, England), 2002, 360(9333): 619-620
- [10] D'Cunha HC, Rojas M. Ex Vivo Lung Perfusion: Past, Present, and Future [J]. ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992), 2018, 64(2): 135-139
- [11] Reeb J, Cypel M. Ex vivo lung perfusion[J]. Clinical transplantation, 2016, 30(3): 183-194
- [12] Noda K, Tane S, Haam SJ, et al. Optimal ex vivo lung perfusion techniques with oxygenated perfusate [J]. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2017, 36(4): 466-474
- [13] Nilsson T, Gielis JF, Slama A, et al. Comparison of two strategies for ex vivo lung perfusion [J]. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2018, 37(2): 292-298
- [14] Awori Hayanga JW. Ex vivo lung perfusion: The makings of a game changer [J]. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2017, 36(7): 720-721
- [15] Wagner FM, Reichenspurner H. Ex vivo lung perfusion: The magic bullet to cure sick donor lungs? [J]. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2016, 151(2): 547-548
- [16] Sanchez PG, Mackowick KM, Kon ZN. Current state of ex-vivo lung perfusion [J]. Current opinion in organ transplantation, 2016, 21(3): 258-266
- [17] Cypel M, Keshavjee S. Extracorporeal lung perfusion (ex-vivo lung perfusion)[J]. Current opinion in organ transplantation, 2016, 21(3): 329-335
- [18] Van Raemdonck D, Neyrinck A, Cypel M, et al. Ex-vivo lung perfusion[J]. Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation, 2015, 28(6): 643-656
- [19] Tatham KC, O'Dea KP, Wakabayashi K, et al. The role of ex vivo lung perfusion in lung transplantation[J]. Journal of the Intensive Care Society, 2015, 16(1): 58-63
- [20] Popov AF, Sabashnikov A, Patil NP, et al. Ex vivo lung perfusion - state of the art in lung donor pool expansion [J]. Medical science monitor basic research, 2015, 21: 9-14
- [21] Mohamed MSA. Ex vivo lung perfusion; this idea deserves testing[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2017, 52(3): 607
- [22] Sweet SC. Pediatric Lung Transplantation[J]. Respiratory care, 2017, 62(6): 776-798
- [23] Afonso Junior JE, Werebe Ede C, Carraro RM, et al. Lung transplantation[J]. Einstein (Sao Paulo, Brazil), 2015, 13(2): 297-304
- [24] Yeung JC, Cypel M, Keshavjee S. Ex-vivo lung perfusion: the model for the organ reconditioning hub [J]. Current opinion in organ transplantation, 2017, 22(3): 287-289
- [25] Wallinder A, Riise GC, Ricksten SE, et al. Transplantation after ex vivo lung perfusion: A midterm follow-up [J]. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2016, 35(11): 1303-1310
- [26] Steen S, Sjoberg T, Pierre L, et al. Transplantation of lungs from a non-heart-beating donor [J]. Lancet (London, England), 2001, 357 (9259): 825-829
- [27] Ingemansson R, Eyjolfsson A, Mared L, et al. Clinical transplantation of initially rejected donor lungs after reconditioning ex vivo [J]. The Annals of thoracic surgery, 2009, 87(1): 255-260
- [28] Cypel M, Yeung JC, Machuca T, et al. Experience with the first 50 ex vivo lung perfusions in clinical transplantation [J]. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2012, 144(5): 1200-1206
- [29] Cypel M, Yeung JC, Hirayama S, et al. Technique for prolonged normothermic ex vivo lung perfusion [J]. The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 2008, 27(12): 1319-1325
- [30] Garcia JP, Rajagopal K. Ex vivo lung perfusion: Theme and variation [J]. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2016, 151(2): 576-577