·基础研究·

大鼠体外循环脏器损伤模型的建立

李宗杰,刘 凯,李德闽 (南京大学医学院附属金陵医院,南京军区南京总医院心胸外科,江苏 南京 210002)

[摘 要] **目的** 快速、简便建立大鼠体外循环(CPB)脏器损伤模型,为研究 CPB 术后变化提供稳定、经济的实验平台。**方法** 20 只成年雄性 SD 大鼠,平均体质量(288.8 ± 26.1)g,随机均分为 sham 组和 CPB 组,sham 组仅实施右侧颈外静脉、双侧股动脉穿刺,CPB 组实施穿刺插管并建立体外循环,在 120 mL·kg^{-1}·min^{-1}灌注流量下维持 60 min,监测并记录大鼠体质量、血压、血气等结果,分别于术后 72 h 取 2 组大鼠血清及肺、肝、肾检测。**结果** 成功建立大鼠体外循环(存活率 90%),术中与术后血气指标符合临床实际变化,血清指标及脏器病理显示肺、肝、肾损伤确切。**结论** 本实验模型具有大鼠体质量低、预充液少、无需气管插管、体外管路组成简单等特点,并通过图片展示穿刺及转流方法,极大地简化和降低了建立大鼠 CPB 模型的难度。该模型术中及术后指标变化与临床实际相符,且大鼠存活率高、脏器损伤确切,因此可作为研究体外循环相关变化和评价治疗策略的可靠平台。

[关键词] 体外循环;脏器损伤;大鼠;模型

[中图分类号] R654.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2016)02-0079-05

Establishment of rat model of organ injury caused by cardiopulmonary bypass

LI Zong-jie, LIU Kai, LI De-min (Department of Cardiothoracic Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of PLA, Nanjing Jiangsu 210002, China)

Abstract: Objective A easier and faster rat model of organ injury caused by cardiopulmonary bypass was developed to provide a stable and economical experimental platform for the research of CPB (cardiopulmonary bypass). **Methods** Twenty male Sprague-Dawley rats weight between (288.8 ± 26.1)g were randomly divided into sham group and CPB group. The right external jugular vein and bilateral femoral arteries were punctured in sham group, while the rats in CPB group underwent 60 minutes cardiopulmoanry bypass with the perfusion flow no less than 120 mL·kg^{-1}·min^{-1}. And the weight, blood pressure, blood gas and electrolytes were monitored and analyzed throughout the experiment. The serum, lung, liver and kidney were collected at 72 h after the operation for further detection. **Results** The rat model of cardiopulmonary bypass was established successfully with 90% survival rate. The changes of blood gas during intraoperative and postoperative were in accordance with clinical reality and the injury of lung, liver and kidney were confirmed by serum results and pathological changes. **Conclusion** The model has the characteristics of lower weight, less priming solution, no need for endotracheal intubation and easier to assemble the bypass line, furthermore the methods of puncture and CPB were exhibited through a large number of pictures. As a consequence, the difficulties of establishing the rat model of CPB were reduced significantly. The changes of pathophysiology during intraoperative and postoperative were similar to clinical realities, the survival rate and organ injury were satisfactory. So it can be used as an effective tool for the research of organ injury and the evaluation of therapeutic strategies associated with CPB.

Keywords: cardiopulmonary bypass; organ injury; rat; model

体外循环(cardiopulmonary bypass, CPB)是现代心脏手术的重要组成部分,由 Gibbon 于 1953 年首次发明并投入应用[1],至此复杂心血管手术得以广泛开展。在过去的几十年间,尽管对 CPB 的材料、技术水平以及研究有了极大的进步[2],但与 CPB 密切相关的并发症,如急性肾损伤(acute kindey injury, AKI)[3]、急性肺损伤(acute lung injury, ALI)[4]、肝损伤[5]等仍居高不下,因此建立高度模拟临床实际的 CPB 动物模型是解决当前困扰的基础。本实验在先前众多大鼠 CPB 模型[6]的基础上,做了大量改进,使该模型具有体质量低,预充液少,操作简便,存活率较高等特点,大大降低了建立大鼠 CPB 模型的难度,为研究 CPB 术后变化提供稳定、经济的实验平台。

1 材料与方法

1.1 实验动物与材料

成年雄性 SD 大鼠(南京军区南京总医院比较医学科提供),体质量 224 ~ 320 g,平均(288.8 ± 26.1)g,随机分为:CPB 组(10 只)和 sham 组(10 只)。其中 CPB 组实施插管及体外转流,sham 组仅实施插管操

doi:10.11659/jjssx.11E015166

[基金项目] 南京军区重大专项基金(ZX27 2013)

[通信作者] 李德闽,E-mial:dr. demin@126.com

[收稿日期] 2015-11-16 [修回日期] 2015-11-29

作。18G 静脉留置针,手术器械(图 1a),静脉引流管道,5 mL注射器,小动物膜肺(科威医疗器械有限公司,血气交换面积 0.05 m^2),硅胶泵管,蠕动泵(保定兰格恒流泵有限公司,BT00-300M),连接管(扬州洋生医药科技有限公司,LJG-J),24G 静脉留置针,监护仪(Infinity Delta XL),血气分析仪(GEM Premier-3000),醋酸钠林格注射液(500 mL: 醋酸钠 1.90 g,氯化钠 3.0 g,氯化钾 0.15 g,氯化钙 0.1 g),羟乙基淀粉氯化钠注射液(500 mL: 羟乙基淀粉 30 g,氯化钠 4.5 g),碳酸氢钠溶液(250 mL: 碳酸氢钠 12.5 g),水合氯醛溶液(500 mL: 水合氯醛 50 g),肝素(2 mL: 肝素 12 500 IU)。

1.2 管道及预充液分布

管道组成及容积:18G 静脉留置针(直径 1.7 mm,长度 38 mm),静脉引流管道(直径 5 mm,长度 350 mm),贮血器(5 mL 空针),硅胶泵管(直径 3 mm,长度 160 mm),膜肺(容量 3.5 mL),连接管(直径 1.4 mm,长度 1 000 mm,容量 0.75 mL),24G 静脉留置针(直径 0.7 mm,长度 19 mm)。

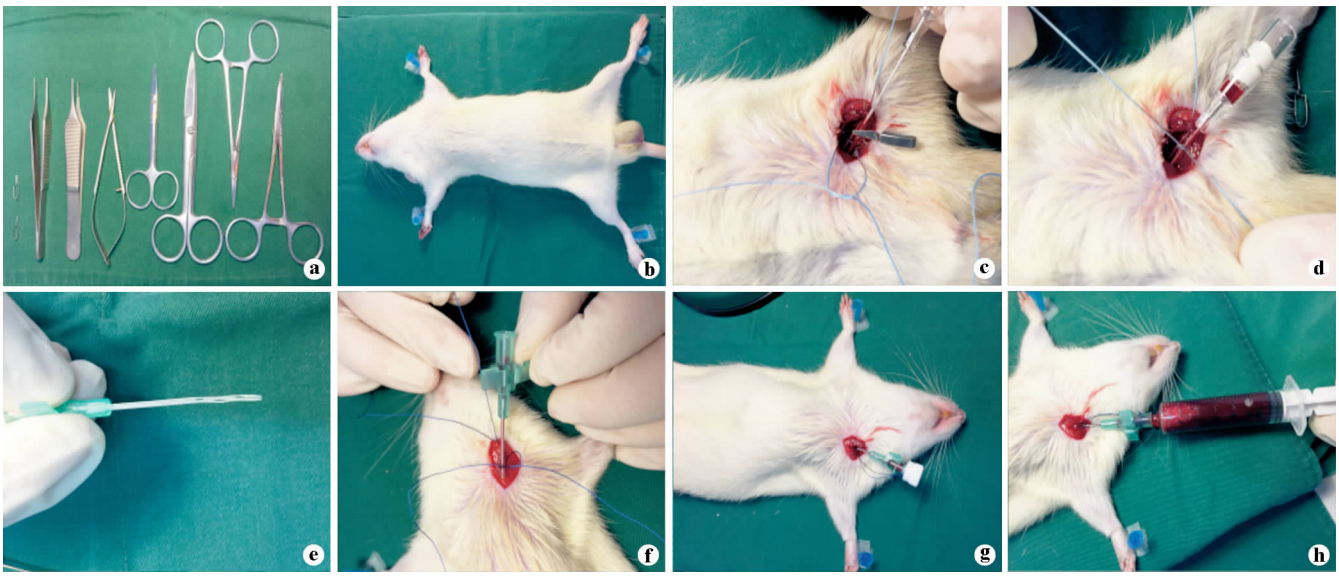
预充液组成及分布:总量 8.5 mL,包含 6 mL 羟乙基淀粉、2 mL 醋酸钠林格和 0.5 mL 碳酸氢钠。分布于贮血器 2 mL、膜肺 3.5 mL、硅胶泵管和动脉回流管 3 mL。

1.3 术前准备及操作方法

麻醉方法及麻醉程度:术前禁食、禁水 6 h,水合氯醛 0.3 mL/100 g 腹腔内注射麻醉,约 3 ~ 5 min 后大鼠昏迷,呼吸平稳有力,检查无角膜反射、四肢掐捏无反应即麻醉成功,术中可根据情况追加 0.2 ~ 0.4 mL 维持麻醉效果。静脉引流管侧孔:采用 18G 静脉留置针,于远端修剪 3 ~ 4 侧孔,改善静脉引流。管路连接及排气:连接循环管路,检查各连接点确保无漏气。将灌注末端置于储血槽中形成闭式循环回路,加入预充液并开启蠕动泵,仔细检查管道及敲打膜肺,排尽其中的微小气泡。氧气流量调节:调节氧气流量为 8 $mL \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ 至稳定后,将膜肺进气孔接入氧气。同时将 20 mL 空针连接氧气作为大鼠面罩吸氧。体位固定:将大鼠大字仰卧位固定于操作台上,良好暴露右侧颈部及双侧腹股沟处(图 1b)。暴露切口:小块纱布蘸取少量酒精拨开毛发暴露皮肤。血管穿刺及固定:首先于左侧腹股沟处剪开皮肤约 1.5 ~ 2 cm,顿性分离至血管表面,轻轻拨开表面黏膜后兜底挑开股动脉,完全游离、暴露后,分别于两端置入 3-0 丝线,血管近端放置止血夹、远端丝线结扎,24G 静脉留置针穿刺置入后近端丝线结扎固定,此时立即经此通道注入 0.05 mL肝素、送检血气及接监护仪(图 1c、d)。右侧股动脉可经同样方法分离获得。然后于右侧颈部剪开皮肤 1.5 ~ 2 cm,按上述方法剥离颈外静脉表面黏膜,分离中尽量减少对血管的挤压、拉拽,防止静脉塌陷,此时两端采用带针缝线兜底穿过 2-0 丝线,轻轻提起远端丝线两端(防止静脉塌陷而致穿刺困难)置入 18G 静脉留置针,立即结扎远端细线,近端丝线于针管表面固定(不能过紧)后再次于留置针尾端固定,使得能够于静脉中伸缩及旋转(图 1e ~ h)。

1.4 体外转流

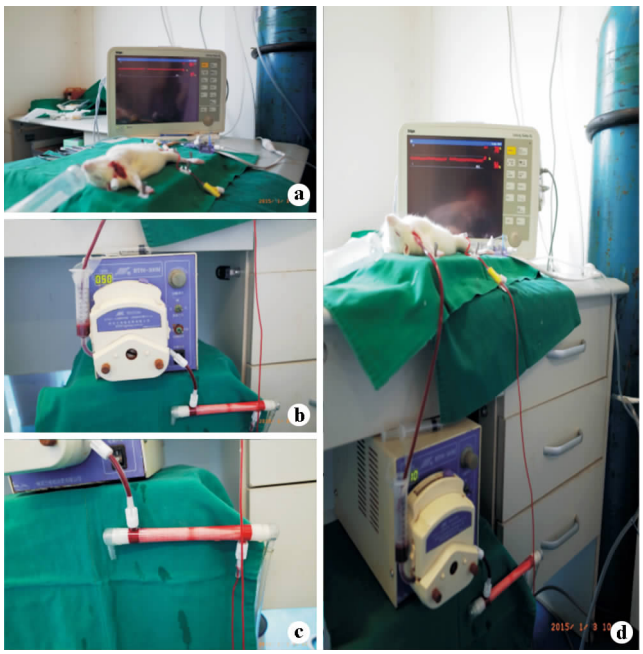
开启转流:插管完毕后,观察大鼠血压、呼吸稳定后,首先连接静脉引流管,可见暗红色血液缓慢入储血



a:手术器械;b:大鼠体位固定;c:股动脉穿刺;d:固定股动脉穿刺管;e:颈外静脉插管侧孔修剪;f:颈外静脉穿刺;g:固定静脉置管;h:静脉引流

图 1 术前准备及操作方法(大鼠体质量 292 g)

槽中,不断调整旋转静脉置管确定最佳引流方位及深度,待大鼠 MAP 降至 30 mmHg 时,此时储血槽液面约为 5 mL,立即启动蠕动泵开始转流,可观察大鼠血压逐渐回升,大鼠胸廓起伏与心尖部跳动逐渐减弱至消失。灌注流量调节:根据大鼠血压及引流量的变化,调整灌注流量保持于 120 mL · kg^{-1} · min^{-1}。术中静脉引流的大小会出现变化,此时可通过不断调整置管深度及方位达到充分引流,保持储血槽液面大于2 mL。术中血气分析:术中多次送检血气,分析大鼠氧合及内环境指标的变化,根据需要调整膜肺氧流量。转流停止:维持 60 min 后,慢慢外移静脉置管,可见引流量逐步减少,同时缓慢降低灌注流量,然后夹毕静脉引流通道,将循环管路中的血液全部输注完成后夹毕动脉置管并停止蠕动泵,送检血气,灌注过程中严防空气进入。复温及苏醒:立即用电热器复温,保持肛温36.5 ~ 37.5 ℃,当观察到大鼠胸廓起伏逐步恢复时,注意保持面罩给氧流量。经股动脉通道送检血气,约 1 ~ 1.5 h后大鼠逐渐苏醒,此时仍需适当复温。苏醒过程中可见 1 ~2 mL 深褐色尿液排出(图 2)。



a:转流前;b:开启转流;c:转流过程;d:膜肺及氧合

图 2　体外循环过程

1.5　标本收集及检测

标本收集:将 2 组大鼠于转流术后 72 h 麻醉,仰卧位固定于操作台上,经左侧颈动脉快速插管至胸主动脉水平收集动脉血约 8 mL,4 ℃离心后取上层血清分装置于 - 80 ℃保存。同时立即从胸骨上窝沿正中线剪开大鼠皮肤至耻骨联合水平,打开胸腔、腹腔,暴露肺、肝及肾,于左心耳处剪开 1 个小洞口,再次连接转流泵,经颈动脉插管灌注生理盐水冲洗至脏器发白为止。收集右肺下叶、肝及肾,并置于 10% 中性甲醛(温度 4 ℃)中固定 48 h 以上,取右肺上叶用于测定肺湿重/干重。

检测方法:采用 ELISA 法检测血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)含量,严格按照相关说明操作。取固定于 10% 中性甲醛的肺、肝、肾,常规切片、脱水,浸蜡,石蜡包埋。HE 染色后普通光镜下观察病理改变。取右肺上叶,滤纸吸干表面水分后用分析天平称湿重,然后置入 80 ℃烤箱中,烘烤 48 h 达恒重后称干重,计算肺湿重/干重(W/D,Wet/Dry)。

1.6　统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计软件处理数据,用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,2 组之间比较采用配对 t 检验,$P < 0.01$ 为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　存活率

本实验 CPB 组 10 只大鼠中,仅 1 只于转流开始 5 min时出现 MAP 进行性降低,最终死亡,其余 9 只大鼠均存活超过 72 h,因此转流术后存活率为 90%。解剖死亡大鼠发现胸腔大量深红色积液(约 2.5 mL),双肺呈暗红色并有大片淤血斑,腹腔未见显著异常。分析可能是由于静脉插管及调整过程中刺破上腔静脉导致血液进入胸腔,造成血压进行性下降而致死亡。

2.2　CPB 组体外循环及血气参数

CPB 组体外循环前后大鼠体质量、血压的变化见表 1,体外循环前后血气比较见表 2。PO_2、Hb、Hct、Glu、Lac、k 在术中 30 min 和术后 30 min 测得的数值与术前比较,有统计学差异($P < 0.01$)。

2.3　血清 Cr, BUN, ALT, AST 水平及肺 W/D

2 组患者的血清 Cr, BUN, ALT, AST 及肺 W/D 比较见表 3。

2.4　病理学变化

sham 组肺泡结构基本完整,间质无明显水肿,肺泡腔内无明显红细胞渗出及炎性细胞的浸润。CPB 组肺泡结构广泛破坏,肺间隔显著增宽,肺泡腔内见大量渗出的红细胞及炎性细胞(图 3)。

表 1　CPB 组体外循环前后大鼠体质量、血压的变化($\bar{x} \pm s$)

项目	术前	术中 30 min	术后 30 min
收缩压(mmHg)	90.25 ± 13.40	81.61 ± 10.04	76.18 ± 10.43
舒张压(mmHg)	83.00 ± 13.49	65.67 ± 7.43	62.00 ± 11.59
大鼠体质量(g)	288.83 ± 26.10	-	295.13 ± 14.88
最低平均动脉压(mmHg)	-	31.47 ± 6.89	-

表 2 CPB 组体外循环前后血气分析比较($\bar{x} \pm s$)

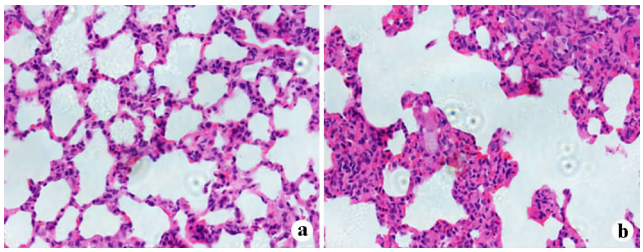
项目	术前	术中 30 min	术后 30 min
pH	7.39 ±0.19	7.33 ±0.92	7.32 ±0.07
PCO_2(mmHg)	41.69 ±4.84	50.08 ±9.84	50.64 ±10.23
PO_2(mmHg)	92.59 ±11.21	274.17 ±123.30*	169.76 ±60.30*
Hb(g/dL)	15.50 ±0.78	8.58 ±0.66*	10.21 ±1.30*
Hct(%)	47.56 ±2.32	26.48 ±2.13*	31.04 ±4.04*
Glu(mmol/L)	13.44 ±2.48	16.29 ±2.30*	20.26 ±3.41*
Lac(mmol/L)	1.13 ±0.42	2.69 ±1.47*	2.43 ±0.87*
k(mmol/L)	3.71 ±0.46	3.27 ±0.26*	4.14 ±0.87
Na(mmol/L)	136.75 ±3.15	137.42 ±1.54	135.94 ±1.70
BE(mmol/L)	0.53 ±2.14	−0.13 ±3.62	−0.2 ±2.64
HCO_3^-(mmol/L)	24.46 ±1.57	24.79 ±2.38	25.06 ±2.35

*:与术前比较,$P<0.01$

表 3 2 组血清 Cr, BUN, ALT, AST 及肺 W/D 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Cr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	ALT (IU/L)	AST (IU/L)	W/D
sham 组	27.40 ±4.33	6.28 ±0.58	34.69 ±5.89	58.12 ±11.73	4.23 ±0.16
CPB 组	108.73 ±6.05*	60.9 ±5.75*	708.3 ±80.04*	2 571.36 ±361.51*	5.53 ±0.11*

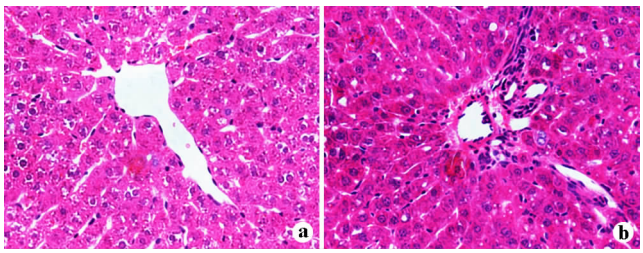
*:与 sham 组比较,$P<0.01$



a:sham 组;b:CPB 组

图 3 肺组织病理变化(HE ×200)

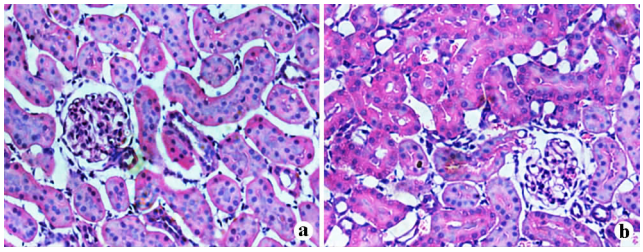
sham 组肝组织在显微镜下结构基本正常。CPB 组显示部分区域肝细胞结构存在,部分区域中央静脉周围出现肝细胞坏死,中央静脉塌陷,肝窦扩张,Kupffer 细胞增生,有较多中性粒细胞浸润(图 4)。



a:sham 组;b:CPB 组

图 4 肝组织病理变化(HE ×200)

sham 组肾小球、肾小管结构基本正常。CPB 组可观察到不同程度肾小管上皮细胞浑浊肿胀,水样或空泡变性,刷状缘消失,并可见间质水肿,间质内灶性炎症细胞浸润(图 5)。



a:sham 组;b:CPB 组

图 5 肾组织病理变化(HE ×200)

3 讨论

体外循环是心脏外科手术的重要保障和支撑,已经广泛应用于临床心血管手术和非心血管手术。但众多临床研究表明,体外循环会带来严重的并发症,如多器官功能衰竭等[7]。如何降低术后肺损伤、肝损伤及肾损伤的发生是提高手术成功率的关键[8]。因此应该加强对心脏手术体外循环的研究,而如何建立高度模拟临床实际且降低技术难度的动物模型则是相关研究的基础。大鼠体外循环实验研究是由 Popovic 等[9]于 1967 年首次报道的,在随后的几十年中,另一些 CPB 动物模型被陆续发明并用于实验研究[10],其中大鼠 CPB 模型被认为是研究与 CPB 相关损伤及评价干预效果的最佳选择[11]。目前大鼠 CPB 模型面临三大缺陷[12]:①为了避免血液过度稀释,预充液需要同源异体大鼠血液供应,增加了实验大鼠数量和潜在免疫损伤的风险;②目前多数通过尾动脉通路灌注,其优点是操作简便,但临床实际差异过大;③为了提高大鼠存活率,绝大多数模型未能实施胸骨劈开,与临床存在差异。因此建立完全与临床相似的 CPB 模型仍未实现。

本实验在 Kim 等[13]及 Lebreton 等[14]研究的基础上做了大量改进,使该模型具有以下优点:①大鼠体质量较低。本实验大鼠体质量 224 ~ 320 g,平均为(288.8 ±26.1)g,因此缩短了饲养时间,节约成本。②无需气管插管。本实验大鼠未实施气管插管及呼吸机辅助呼吸,仅依靠面罩吸氧和膜肺维持血液氧合,血气分析显示转流前后 PCO_2 与术前相比差异无显著统计学意义,而 PO_2 在术后有所改善,且较术前差异有显著统计学意义,因此依靠面罩及膜肺维持血液氧合不增加 CO_2 储留,并能改善术后血氧含量,简化了实验准备及操作过程。③预充液少。本实验通过精简转流管路使得预充液仅为 8.5 mL,因此避免了血液过度稀释并有利于血液氧合,提高了术后存活率。④静脉引流充分。本实验通过修剪静脉引流管侧孔及改变固定等措施,使得可通过不断旋转及调节静脉插管的方位和深度保证较高的静脉引流量,最终能够维持灌注流量

碘普罗胺对大鼠肾小球脏层上皮细胞的影响

于凤侠[1],汪立杰[2],林树无[1],李子龙[3] (1. 沈阳医学院附属第二医院肾内科,辽宁 沈阳 110000;2. 中国医科大学第四附属医院心血管科,辽宁 沈阳 110000;3. 中国医科大学第一附属医院肾内科,辽宁 沈阳 110000)

[摘 要] **目的** 探讨碘普罗胺诱导的大鼠对比剂肾病(CIN)发生的机制。**方法** 24 只雌性 SD 大鼠随机分为正常对照组和对比剂肾病组(CIN 组),各 12 只。CIN 组采用尾静脉注射碘普罗胺的方法建立大鼠 CIN 模型;对照组尾静脉注射等量溶剂。所有大鼠均在注射后 24 h 处死。采用全自动生化分析仪测定 24 h 尿蛋白排泄量,免疫组化法测定肾小球上皮细胞细胞周期调控蛋白 P21、P27、TGF-β1 的阳性表达率,并用半定量评分法对各组大鼠的肾小球与肾小管间质的病理改变进行计量分析。应用 TUNEL 检测肾小球上皮细胞凋亡情况。**结果** 与对照组相比,CIN 组大鼠肾小球上皮细胞 P21、P27、TGF-β1 的阳性表达率显著增高,P21[(12.86 ± 0.98) % vs (0.46 ± 0.21) %, $P = 0.004\ 5$],P27[(21.76 ± 2.75) % vs (9.57 ± 1.86) %, $P = 0.007\ 1$]和 TGF-β1[(12.85 ± 5.54) % vs (7.63 ± 0.84) %, $P = 0.003\ 7$)];CIN 组 24 h 尿蛋白显著性增加[(23.44 ± 5.22) mg/d vs (2.13 ± 0.52) mg/d, $P = 0.007\ 0$];CIN 组大鼠肾小球上皮细胞的病理损害更加严重和凋亡率明显增高[(52.5 ± 6.4) % vs (4.2 ± 0.3) %, $P = 0.007\ 5$)],差异均有统计学意义。病理积分与 24 h 尿蛋白排泄量及 P21,P27 和 TGF-β1 的表达量呈正相关($r = 0.765$、0.701、0.842、0.651, $P < 0.01$)。**结论** 碘普罗胺可通过上调肾小球上皮细胞的 P27、TGF-β1 的表达及尿蛋白的排泄量,加重肾小球上皮细胞的病理损害及凋亡。

[关键词] 对比剂肾病;碘普罗胺;肾小球上皮细胞

[中图分类号] R322.6 +1;R361 +.3 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2016)02-0083-04

doi:10.11659/jjssx.10E015118

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81170703)

[通信作者] 于凤侠,E-mail:zhouqingshan479@163.com

[收稿日期] 2015-10-10 [修回日期] 2015-12-11

在 120 mL·kg^{-1}·min^{-1}以上。⑤大鼠存活率较高、模型重复性好。该实验动物存活率为 90%,血液指标变化显著,脏器病理显示损伤确切,因此存活率较高、重复性较好。

本实验成功建立了大鼠 CPB 脏器损伤模型,且通过大量图片展示建立体外循环的方法及过程,希望今后简化准备过程、降低操作难度,为开展更深入的研究奠定基础。

[参考文献]

[1] Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery[J]. Minn Med,1954,37(3):171 - 185.

[2] Zhu B. Cardiopulmonary bypass models in rats:problems and perspectives[J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao,2012,34(6):629 - 632.

[3] Bennett M,Dent CL,Ma Q,et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery:a prospective study[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2008,3(3):665 - 673.

[4] Sánchez-Véliz R,Carmona MJ,Otsuki DA,et al. Impact of cardiopulmonary bypass on respiratory mucociliary function in an experimental porcine model[J]. PLoS One,2015,10(8):e0135564.

[5] Opfermann P,Derhaschnig U,Felli A,et al. A pilot study on reparixin,a CXCR1/2 antagonist,to assess safety and efficacy in attenuating ischaemia-reperfusion injury and inflammation after on-pump coronary artery bypass graft surgery[J]. Clin Exp Immunol,2015,180(1):131 - 142.

[6] Liguori GR,Kanas AF,Moreira LF. Managing the inflammatory response after cardiopulmonary bypass:review of the studies in animal models[J]. Rev Bras Cir Cardiovasc,2014,29(1):93 - 102.

[7] 陈劲进,肖颖彬,陈柏成,等. 395 例体外循环下冠状动脉旁路移植术临床分析[J]. 局解手术学杂志,2014,23(2):168 - 169.

[8] 姚俊红,陈劲进,孙国林,等. Bentall 手术和分叉支架植入术治疗 Stanford A 型夹层动脉瘤[J]. 局解手术学杂志,2014,23(4):385 - 387.

[9] Popovic P,Horecky J,Popovic VP. Instrumental responses in rats after hypothermic cardiopulmonary by-pass[J]. Proc Soc Exp Biol Med,1967,126(1):225 - 228.

[10] Jungwirth B,Lange F. Animal models of cardiopulmonary bypass:development,applications,and impact[J]. Semin Cardiothorac Vasc Anesth,2010,14(2):136 - 140.

[11] Gourlay T,Modine T. The influence of cannulation technique on blood flow to the brain in rats undergoing cardiopulmonary bypass:a cautionary "tail"[J]. Artif Organs,2010,34(6):498 - 503.

[12] Samarska IV,Henning RH,Buikema H,et al. Troubleshooting the rat model of cardiopulmonary bypass:effects of avoiding blood transfusion on long-term survival,inflammation and organ damage[J]. J Pharmacol Toxicol Methods,2013,67(2):82 - 90.

[13] Kim WG,Choi SH,Kim JH. Temperature control using a heat exchanger of a cardioplegic system in cardiopulmonary bypass model for rats[J]. Artif Organs,2008,32(12):993 - 998.

[14] Lebreton G,Tamion F,Bessou JP,et al. Cardiopulmonary bypass model in the rat:a new minimal invasive model with a low flow volume[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,2012,14(5):642 - 644.

(编辑:左艳芳)