

40 分钟深低温停循环大鼠长期存活模型的建立

郦安琪 徐嗣卫 陈文超 孔敏坚 朱贤 董爱强
浙江大学医学院附属第二医院心脏大血管外科, 杭州 310009
通信作者: 董爱强, Email: dr_dongaiqiang@zju.edu.cn

【摘要】目的 建立高生存率的大鼠深低温停循环(DHCA)模型,为研究DHCA相关器官损伤及保护机制奠定基础。**方法** 选取20只SD大鼠,随机(随机数字法)分为实验组($n=10$)和对照组($n=10$),麻醉后,两组大鼠均采用大鼠尾动脉插管灌注,右颈静脉插管引流,左股浅动脉插管监测血压的插管方式,实验组开始体外循环后降温至脑温 18°C ,开始DHCA 40 min,随后复温至 34°C 停机。对照组只插管不行体外循环。各组均分别于转机前,术中15 min,复温后10 min,复温40 min,停机后30 min 5个时间点抽取血气分析,记录各时间点血气值,并于术中实时监测记录血流动力学参数。**结果** DHCA组大鼠有一只死亡,其余大鼠均术后存活。DHCA组较对照组术中乳酸上升明显(DHCA组:7.84 mmol/L,对照组:1.93 mmol/L, $P<0.05$)。**结论** 本研究成功建立了40 min DHCA大鼠长期存活模型。

【关键词】 大鼠;体外循环;深低温停循环;动物模型;乳酸;器官损害

基金项目: 浙江省自然科学基金(Y17H020028, Y16H020025)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.04.017

A long-term survival model of 40-min deep hypothermic circulatory arrest in rats

Li Anqi, Xu Siwei, Chen Wenchao, Kong Minjian, Zhu Xian, Dong Aiqiang.

Department of Cardiovascular Surgery, Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China.

Corresponding author: Dong Aiqiang, Email: dr_dongaiqiang@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To establish a long-term survival model of deep hypothermic circulatory arrest (DHCA) in rats, which could contribute to the research of organ damage mechanism and clinical treatments related to DHCA. **Methods** Twenty Sprague-Dawley rats were randomly divided into the sham group ($n=10$) and DHCA group ($n=10$). After anesthesia, a 20 G catheter was cannulated in the tail artery for arterial inflow, a multiorificed catheter in the right jugular vein for venous drainage, and a 24G catheter in the branch of left femoral artery for artery blood pressure monitoring. Rats in the DHCA group underwent DHCA procedure for 40 min after brain temperature cooled to 18°C , then rewarmed for 40 min, till the brain temperature were above 34°C . Rats in the sham group were cannulated but did not undergo cardiopulmonary bypass (CPB). Hemodynamic parameters and blood gas analysis were measured for 5 times (pre-CPB, 15 min after CPB, 10 min after rewarming, 40 min after rewarming, and 30 min after CPB). **Results** One rat in the DHCA group died, and the rest rats survived. The lactate level in the DHCA group after rewarming during operation was significantly higher than that in the sham group (7.84 mmol/L vs 1.93 mmol/L, $P<0.05$). **Conclusions** In this study, 40-min DHCA model in rats is characterized by safe and long-term survival.

【Key words】 Rats; Cardiopulmonary bypass; Deep hypothermic circulatory arrest; Animal Model; lactate level; Organ damage

Fundprogram: Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Y17H020028, Y16H020025)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.04.017

A 型主动脉夹层病死率极高, 约 50% 的确诊患者在发病 48 h 内死亡, 多数 A 型主动脉夹层患者需要在术中行体外循环 (cardiopulmonary bypass, CPB)。深低温停循环技术 (deep hypothermia circulatory arrest, DHCA), 对患者器官会产生短期和长期影响, 动物 DHCA 模型建立使针对 DHCA 的研究成为可能^[1]。

动物 DHCA 模型通常被用于研究围 DHCA 阶段的治疗手段与 DHCA 过程中的分子机制^[1]。近年来, 建立大鼠 DHCA 模型正受到越来越多研究者的关注^[2-8]。因为狗、羊、猪等大动物 DHCA 模型存在价格高昂, 缺乏神经行为学评价方法等缺点^[2, 7, 9], 而大鼠因取材便利, 与人类相似的心血管系统解剖, 使其成为了重要的备选动物。由于大鼠体型小, 微型化 CPB 就成为建立 DHCA 大鼠模型的关键。但是当前大鼠 DHCA 模型存活率不明确, 且 DHCA 时间各异^[3, 5]。通过相关资料的整合以及结合自己的临床经验, 笔者建立了一个具有高存活率的周围 CPB 大鼠 40 min DHCA 模型。现就该模型建立的难点和一些经验展开讨论。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

选取 20 只体质量 350 ~ 450 g 的 Sprague-Dawley 大鼠, 通过随机数字表将其随机分为实验组 ($n=10$) 和对照组 ($n=10$)。本动物实验由浙江大学医学院附属第二医院动物实验中心批准, 符合实验动物伦理。

1.2 术前准备

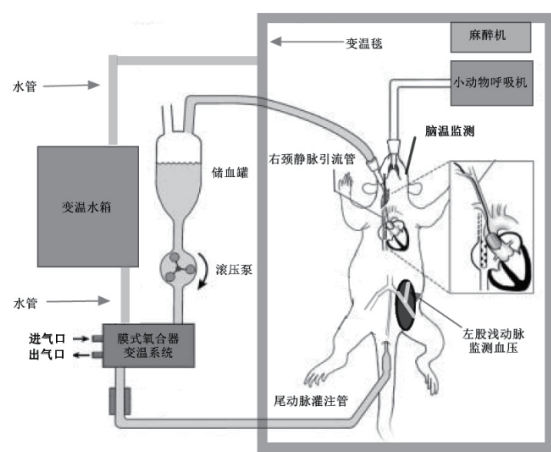
1.2.1 麻醉准备 大鼠固定后, 用 16 G 导管进行气管插管, 连接小动物呼吸机 (美国 Harvard Apparatus 公司) 及麻醉挥发罐 (美国 Datex Ohmeda 公司), 机械通气气体为 99% 氧气、1% 二氧化碳及 3% 的异氟烷。呼吸频率维持在 60 ~ 70 次/min, 呼吸容量控制在及 8 ~ 10 ml · kg⁻¹ · min⁻¹, 实验过程中根据血气分析结果调整相关参数。

1.2.2 温度管理 将脑温监测探针置入大鼠右侧颞肌来监测实验过程中大鼠脑温。实验过程中采用变温毯 (德国 Stockert 公司)、热交换器 (西安, 西京医疗器械有限公司) 实现变温过程。

1.2.3 外科准备 消毒术野, 解剖分离暴露出尾动脉、右颈静脉及左股浅动脉分别作为 CPB 灌注、引流、监测血管。大鼠尾动脉用 20 G (美国 Becton Dickinson 公司) 穿刺针置管。右颈静脉经多孔的静脉导管 (改制于 22 G 静脉输血器, 外径大约 2 mm, 内经大约 1.6 mm, 长约 50 cm) 置入大鼠右心房引流。左侧股浅动脉由 24 G 穿刺针 (美国 Becton Dickinson 公司) 置管, 大鼠实验过程中生命体征由多导生理监护仪 (美国 NOVA Biomedical 公司) 监测。

1.3 CPB 与手术过程

1.3.1 CPB 回路 本研究 CPB 回路如图 1 所示, 由储血池 (5 ml 针筒, 上海碧迪医疗有限公司), 单头滚压泵 (德国 Stockert 公司), 特制动物膜肺 (深圳, 科威医疗器械有限公司) (预充量 <4 ml), 热交换器 (预充量 <3 ml), CPB 管道 (外径 4 mm, 内经 3 mm) 和变温水箱组成, 该回路用羟乙基淀粉 (万汶, 130/04, 北京费森尤斯卡比医药有限公司) 和 125 单位肝素 (肝素钠, 常州千红生化制药有限公司) 预充, 垂直重力引流 35 cm。同时采用变温毯 (美国 ATC1000 公司) 置于大鼠操作板上以保持大鼠体温。



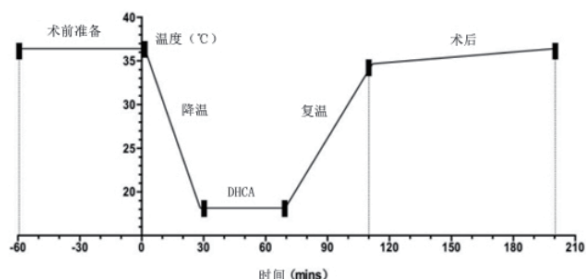
脑温监测由探针置入大鼠右侧颞肌进行。

图 1 体外循环回路

Fig 1 Cardiopulmonary bypass circuit

1.3.2 手术过程 大鼠 CPB 开始前推注 0.5 ml (250 U/ml) 肝素使大鼠全身肝素化。实验组 CPB 开始后, 流量维持在 100 ~ 120 ml · min⁻¹ · kg⁻¹, 降温 30 min 后, 脑温降至 18℃, 停循环, 引发心脏停

搏（可由生理监测仪看到心率为零证实）。确保整个停搏过程中大鼠脑温维持在 18 ~ 20℃。DHCA 过程中停止机械通气，DHCA 结束后恢复机械通气。DHCA 40 min 后，逐渐恢复流量 100 ~ 120 ml · min⁻¹ · kg⁻¹，保证复温时间大于 40 min，复温至 34℃时，停止体外循环，见图 2。



DHCA：深低温停循环。大鼠术前体温维持在 37℃，体外循环开始后降温，30 min 后降温至 18℃，DHCA 40 min，其后复温 40 min 至 34℃停止体外循环。其后 90 min 持续通过水毯复温至 37℃

图 2 体温变化曲线

Fig 2 Temperature curve

实验组非 DHCA 阶段，维持大鼠血压大于 50 mmHg，不使用血管活性药物，通过输注机血压，在 CPB 停止后用 2% 异氟烷维持麻醉 1.5 h，期间用变温毯保温、对照组只进行插管不进行 DHCA，常规监测其生命体征。通过减少异氟烷的浓度，使两组大鼠的自主呼吸功能恢复，当大鼠自主呼吸功能稳定后拔除气管插管，将大鼠放置于富氧环境中复苏 1 h，之后将大鼠放置于大鼠笼子里，自由进食和饮水。

1.3.3 标本处理 术后通过随机数字法在两组各随机选取了 5 只大鼠行后续评估，其余大鼠均处死。

1.4 数据采集与统计学方法

整个实验过程记录 5 个点的血流动力学与血气分析（血气分析仪，美国 NOVA Biomedical 公司）

参数。实验组分别是 CPB 前（T1），降温 15 min（T2），复温 10 min（T3），复温 40 min（T4），停机后 30 min（T5）。对照组按照实验组时间点进行记录（表 1）。所有实验数据采用 SPSS 19.0（SPSS Inc., Chicago, IL, USA）统计和分析，对术中各时间点血气分析的组间差异采用 Mann-Whitney U 检验，以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠术后存活率

实验组中 1 只大鼠 DHCA 术后死亡，原因是复温过程中血压无法维持，其余 9 只均术后存活。对照组 10 只大鼠均术后存活。术后通过随机数字法在两组各选取了 5 只大鼠行后续评估，两组共 10 只大鼠均存活至术后 14 d。

2.2 血流动力学及血气结果

两组大鼠血流动力学及血气比较见表 1。从数据中可以看出，CPB 开始后，实验组红细胞压积（Hct）快速下降到 22% 左右，显著低于对照组（P < 0.05），但符合 CPB 血液稀释要求（Hct > 20%）。术中两组大鼠生命体征总体平稳。实验组在复温 10 min（T3）时，乳酸水平显著增高（P < 0.05）。符合临床经验。

3 讨论

当前，有研究表明 DHCA 术中器官损伤与保护的分子机制可能和信号通路、microRNAs 等相关^[1, 10-13]。而这些研究成果都基于 DHCA 术后动物模型的长期存活。但是当前文献报道的 DHCA 大鼠模型仍具有诸多争议。首先，DHCA 大鼠的存活率不明确，这是否说明这些大鼠 DHCA 模型可

表 1 术中生理指标

Table 1 Intraoperative physiologic data

| 指标 | 分组 | T1 | T2 | T3 | T4 | T5 |
|--------------|--------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| 体质量 (g) | 对照组 | 401.67 ± 19.02 | | | | |
| | DHCA 组 | 406.89 ± 20.77 | | | | |
| 平均动脉压 (mmHg) | 对照组 | 96.34 ± 11.27 | 95.20 ± 11.02 | 96.20 ± 10.36 | 97.02 ± 11.25 | 96.58 ± 11.20 |
| | DHCA 组 | 96.34 ± 11.27 | 82.47 ± 18.02 | 47.96 ± 18.51 | 75.02 ± 15.64 | 75.81 ± 8.96 |
| 心率 (次/min) | 对照组 | 346.27 ± 11.74 | 336.67 ± 15.20 | 317.86 ± 17.56 | 351.29 ± 18.34 | 355.32 ± 12.23 |
| | DHCA 组 | 346.27 ± 11.74 | 161.10 ± 24.38 | 125.26 ± 23.82 | 343.15 ± 23.70 | 333.27 ± 17.61 |
| pH | 对照组 | 7.43 ± 0.60 | 7.44 ± 0.60 | 7.44 ± 0.60 | 7.44 ± 0.61 | 7.44 ± 0.62 |
| | DHCA 组 | 7.37 ± 0.36 | 7.38 ± 0.62 | 7.39 ± 0.88 | 7.45 ± 0.10 | 7.39 ± 0.84 |
| 乳酸 (mmol/L) | 对照组 | 1.98 ± 0.65 | 1.97 ± 0.50 | 1.93 ± 0.59 | 1.90 ± 0.30 | 1.98 ± 0.42 |
| | DHCA 组 | 1.61 ± 0.43 | 1.88 ± 0.45 | 7.84 ± 1.38 | 4.69 ± 2.50 | 3.08 ± 1.16 |
| Hct (%) | 对照组 | 42.50 ± 1.87 | 41.00 ± 1.67 | 40.17 ± 1.94 | 40.17 ± 2.32 | 38.5 ± 1.50 |
| | DHCA 组 | 42.00 ± 4.07 | 22.33 ± 2.24 | 21.50 ± 1.97 | 21.11 ± 2.10 | 22.88 ± 2.07 |

注：Hct: 红细胞比容

操作性值得怀疑。其次, DHCA 大鼠模型的停循环时间没有一致性。DHCA 时间从 15 min 到 105 min^[3,7] 均有。研究表明, DHCA 时间与大鼠存活率相关^[3], 因此研究者须在找到最佳 DHCA 时间以保证大鼠存活率。

3.1 本研究 DHCA 大鼠模型成功建立的要素

在开展大鼠 DHCA 模型建立之初, 尝试了多种 CPB 下的 DHCA 模型, 最后通过比较长期存活率指标, 发现了一些明显影响长期存活率的因素, 这些因素主要包括以下 5 点: ① CPB 的方式; ② CPB 流量; ③ DHCA 时间; ④ 转流中 Hct 的水平; ⑤ 温度管理和停循环后的生命支持。现讨论如下。

3.1.1 周围 CPB 方法 在预实验阶段发现开胸建立 CPB 下的 DHCA 模型, 病死率极高。因其胸腔结构的破坏以及心脏和大血管的某些损伤使大鼠很难在术后康复。因此, 选择创伤最小的周围 CPB 就能大幅提高大鼠术后的长期存活率。但是采用周围 CPB 的难点在于, 静脉置管很难保证一次就插到右心房。这时如果采用闭式 CPB 就容易出现负压过大, 心脏吸瘪, 心脏停搏, 转流失败; 或者插管不到位, 引流不好, 流量不能保证, 同样实验失败。为此, 本研究采用开放式 CPB, 静脉垂直重力引流达 35 cm。转流开始后, 再不断调整静脉插管的深度, 以期达到充分的血液引流。

3.1.2 CPB 的插管与流量 大鼠的心输出量在 $170 \sim 180 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 有学者采用颈外静脉联合股静脉插管引流, 股动脉灌注的方法进行 CPB 以达到大鼠心排量水平的流量, 但该插管方式可能会引起大鼠下肢缺血, 导致大鼠术后下肢活动障碍、甚至坏死, 不利于术后大鼠的康复。由于尾动脉血供丰富, 术后对尾部活动影响小, 我们采用经右侧颈静脉插管进入右心房引流静脉血, 尾动脉灌注的方式进行插管, 可使流量维持在 $100 \sim 120 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 约为心排量的 70%。该流量在既往研究中被证实已足够^[7], 且本实验结果表明, 此流量能够保证大鼠降温与复温的需求。我们在监测血流动力学方面采用左侧股浅动脉监测大鼠血压, 这种监测方式较一些文献报道的, 采用右侧腹壁浅动脉插管监测血流动力学^[6], 提高了插管的成功率, 且不影响大鼠左大腿的功能。

3.1.3 DHCA 的时间选择 Jungwirth 等^[3] 研究表明, 大鼠深低温停循环时间大于 75 min 时, 会出

现外周器官损伤和严重的脑损害, 因此, 为保证大鼠仅出现中枢神经性系统损害并保证较高的存活率, 该研究认为, 理想的 DHCA 时间应在 60 min 或更短, 这样不仅能够使器官组织得到足够的损伤, 且对长期的存活率影响不大。杜克大学的研究团队将 60 min 定为大鼠的 DHCA 时间^[3,14]。曾庆东等^[15] 建立了 30 min DHCA 大鼠模型, 其生存率较高, 但 30 min 较其他研究大鼠的 DHCA 时间短。当 DHCA 超过 40 min 时, 大鼠的长期存活率会显著下降, 虽然努力改善转流方式与围术期的生命支持, 但很难达到 DHCA 60 min 仍保持较高长期生存率。因此本研究选择 40 min 为 DHCA 时间。

3.1.4 转流中 Hct 的水平 在预实验中发现, 当 $\text{Hct} > 20\%$ 时, 大鼠 DHCA 术后的长期存活率显著提升。为了提高实验组大鼠转中的 Hct, 将 CPB 管道的预充量减少至 10 ~ 12 ml, 当术中红细胞压积因出血等原因降低时, 则通过术中输血, 使红细胞压积大于 20%, 以提高大鼠术后存活率。

3.1.5 温度管理和停循环后的生命支持 监测大鼠肛温, 是目前基本的温度监测方式。然而若只监测肛温, 并不能精确反映大鼠大脑的温度。因此, 我们采用探针置入大鼠右侧颞肌来监测实验过程中大鼠脑温。这种方法比监测肛温更能精确的反映大鼠脑温, 更贴近临床。

DHCA 后的复温过程, 易导致缺血 - 再灌注损伤, 可能会发生急性心功能衰竭和外周血管舒张, 导致一过性的血压下降, 影响术后的康复, 有研究表明, 快速复温可引起大脑的氧耗大于氧供^[16], 造成 DHCA 大鼠显著的组织学损害与 NF- κ B 升高^[17]。因此, 将复温过程保持在 40 min 以上, 在保证大鼠均匀复温的同时, 提高心脏和血管功能的稳定性, 利于大鼠的术后康复。

在生命支持方面, 停机后呼吸机维持时间应至少 1 h^[6]。本实验中采用 1.5 h 辅助呼吸以提高生存率。

3.2 本研究的不足

在大鼠脑温降至 18℃ 时, 将其所有血液由右颈静脉引流储血池, 使心脏即使跳动^[7] 也没有有效搏出。但不能保证大鼠心脏的绝对静止, 因为没有主动脉阻断和心脏停跳过程。Günzinger 等^[18], Drabek 等^[19], 和 deLange 等^[4] 曾尝试将大鼠心脏停搏, 但他们的方法并不能达到心脏停搏完全, 远期生存率高, 可操作性强的目标。未来是否能够采

取更简便有效的方法将 DHCA 大鼠模型进行主动脉阻断, 心脏停跳, 使大鼠模型更贴近临床工作是需要研究的课题。此外, 如何在不降低大鼠远期生存率的同时, 增加该模型 DHCA 时间也是未来的研究方向之一。

总之, 本研究建立的 40 min 深低温停循环大鼠模型具有存活率高, 麻醉、温度可控性强等特点, 可为研究 DHCA 导致的器官损害研究提供一个可靠的实验平台。

参 考 文 献

- [1] Yu L, Gu T, Liu Y, et al. Cold-inducible ribonucleic acid-binding protein attenuates acute kidney injuries after deep hypothermic circulatory arrest in rats[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2018, 26(1): 124-130. DOI : 10.1093/ievts/ivx262.
- [2] Jungwirth B, de Lange F. Animal models of cardiopulmonary bypass: development, applications, and impact[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2010, 14(2): 136-140. DOI : 10.1177/1089253210370491.
- [3] Jungwirth B, Mackensen GB, Blobner M, et al. Neurologic outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats: description of a new model[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 131(4): 805-812. DOI : 10.1016/j.jtcvs.2005.11.017.
- [4] de Lange F, Yoshitani K, Podgoreanu MV, et al. A novel survival model of cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass in rats: a methodology paper[J]. *J Cardiothorac Surg*, 2008, 3: 51. DOI : 10.1186/1749-8090-3-51.
- [5] Ma S, Zhu B. The cardiopulmonary bypass model in rats[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2012, 144(1): 286-287. DOI : 10.1016/j.jtcvs.2012.03.055.
- [6] Shim JK, Ma Q, Zhang Z, et al. Effect of pregabalin on cerebral outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148: (1) 298-303. DOI : 10.1016/j.jtcvs.2014.02.076.
- [7] Waterbury T, Clark TJ, Niles S, et al. Rat model of cardiopulmonary bypass for deep hypothermic circulatory arrest[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(6): 1549-1551. DOI : 10.1016/j.jtcvs.2011.01.062.
- [8] Yuan L, Su D, Liu X, et al. Cerebral blood flow changes during rat cardiopulmonary bypass and deep hypothermic circulatory arrest model: a preliminary study[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2013: 1807-1810. DOI : 10.1109/EMBC.2013.6609873.
- [9] Jonsson O, Morell A, Zengulis V, et al. Minimal safe arterial blood flow during selective antegrade cerebral perfusion at 20 degrees centigrade[J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(4): 1198-1205. DOI : 10.1016/j.athoracsur.2010.12.066.
- [10] Yu L, Gu T, Shi E, et al. Dysregulation of renal microRNA expression after deep hypothermic circulatory arrest in rats[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016, 49(6): 1725-1731. DOI : 10.1093/ejcts/ezv460.
- [11] Steinbrenner H, Bilgic E, Pinto A, et al. Selenium pretreatment for mitigation of ischemia/reperfusion injury in cardiovascular surgery: influence on acute organ damage and inflammatory response[J]. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1363-1376. DOI : 10.1007/s10753-016-0368-5.
- [12] Zhang X, Xue X, Zhao J, et al. Diosgenin attenuates the brain injury induced by transient focal cerebral ischemia-reperfusion in rats[J]. *Steroids*, 2016, 113: 103-112. DOI : 10.1016/j.steroids.2016.07.006.
- [13] Zahedi M, Hojjati MR, Fathpour H, et al. Effect of rheum ribes hydro-alcoholic extract on memory impairments in rat model of alzheimer's disease[J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(4): 1197-1206.
- [14] Li P, Gu T, Wang C, et al. Neuregulin 1 attenuates neuronal apoptosis induced by deep hypothermic circulatory arrest through erbB4 signaling in rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2015, 66(6): 551-557. DOI : 10.1097/FJC.0000000000000303.
- [15] 曾庆东, 李勇男, 周玉姣, 等. 新型无血预充大鼠深低温停循环模型的建立 [J]. *中国体外循环杂志*, 2016, 14: 120-124. DOI: 10.13498 / j.cnki.chin.j.ecc.2016.02.15.
- [16] Enomoto S, Hindman BJ, Dexter F, et al. Rapid rewarming causes an increase in the cerebral metabolic rate for oxygen that is temporarily unmatched by cerebral blood flow. A study during cardiopulmonary bypass in rabbits[J]. *Anesthesiology*, 1996, 84(6): 1392-1400.
- [17] Gordan ML, Kellermann K, Blobner M, et al. Fast rewarming after deep hypothermic circulatory arrest in rats impairs histologic outcome and increases NF kappa B expression in the brain[J]. *Perfusion*, 2010, 25(5): 349-354. DOI : 10.1177/0267659110377946.
- [18] Günzinger R, Wildhirt SM, Schad H, et al. A rat model of cardiopulmonary bypass with cardioplegic arrest and hemodynamic assessment by conductance catheter technique[J]. *Basic Res Cardiol*, 2007, 102(6): 508-517. DOI : 10.1007/s00395-007-0668-x.
- [19] Drabek T, Fisk JA, Dixon CE, et al. Prolonged deep hypothermic circulatory arrest in rats can be achieved without cognitive deficits[J]. *Life Sci*, 2007, 81(7): 543-552. DOI : 10.1016/j.lfs.2007.06.015.
- [20] 薛渊, 肖子亚, 顾国嵘, 等. D-二聚体对急性主动脉夹层诊断及预后判断价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(8): 935-938. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.08.021.
- [21] 宋剑平, 胡新宇, 金静芬, 等. 急性 Stanford A 型主动脉夹层术后短期死亡影响因素分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(6): 706-709. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.06.022.

(收稿日期: 2018-11-09)

(本文编辑: 何小军)