

不同营养支持途径给予谷氨酰胺对烧伤大鼠肠黏膜屏障功能的影响

吕尚军 彭曦 张勇 孙勇 尤忠义

【摘要】 目的 观察不同营养支持途径给予谷氨酰胺(Gln)对严重烧伤所致肠黏膜屏障功能损害的影响并探讨其机制。**方法** 采用 30% 总体表面积Ⅲ度烧伤大鼠模型,160 只 Wistar 大鼠按随机数字表法分成正常对照(C)组、烧伤对照(B)组、Gln 静脉营养组(采用肠外营养(PN)+Gln)和 Gln 肠道营养组(采用肠内营养(EN)+Gln)。各组烧伤大鼠采用等氮、等热量的营养支持,EN+Gln 组给予 $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ Gln;PN+Gln 组给予等量谷氨酰胺双肽;B 组使用等量酪氨酸。观察烧伤后 1、3、5、7 和 10 d 肠黏膜屏障功能的变化及不同营养支持途径给予 Gln 对其的影响。**结果** 烧伤后肠黏膜损伤指数、通透性及血浆二胺氧化酶(DAO)活性均明显高于 C 组(P 均 < 0.01),而肠黏膜血流量、肠黏膜厚度、绒毛高度、隐窝深度及肠上皮细胞增殖指数则明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与 B 组比较,PN+Gln 组和 EN+Gln 组对上述指标的改变均有一定的逆转作用,与 PN+Gln 组比较,EN+Gln 组的疗效更优。**结论** 经肠道补充 Gln 更有利于减轻烧伤后肠黏膜受损程度,促进肠黏膜修复。

【关键词】 肠道营养; 静脉营养; 谷氨酰胺; 肠黏膜屏障功能; 烧伤

Effects of glutamine given through different avenues on intestine mucosal barrier function in burned rats

LÜ Shang-jun, PENG Xi, ZHANG Yong, SUN Yong, YOU Zhong-yi. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, Third Medical University, State Key Laboratory of Trauma, Burn and Combined Injury, Chongqing 400038, China

Corresponding author: PENG Xi (Email: pxlrmm@163.com)

【Abstract】 Objective To observe the effect of glutamine given through different avenues on intestine mucosal barrier damage induced by severe burn injury. **Methods** One hundred and sixty Wistar rats were randomly divided into four groups; namely normal control (C group), burned control (B group), parenteral nutrition with glutamine (PN+GLN group) and enteral nutrition with glutamine (EN+GLN group). Rats in B group, PN+GLN group, and EN+GLN group were subjected to 30% total body surface area (TBSA) full-thickness burn injury. In the latter three groups, nutritional intake was isonitrogenous and isocaloric. In PN+GLN group and EN+GLN group the nutrition were supplemented with glutamine $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, and in B group tyrosine $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$. Indexes relevant to injury to the intestine were determined on postburn day (PBD) 1, 3, 5, 7 and 10. **Results** After burn injury, the index of intestinal mucosal injury, intestine mucosal permeability and the activity of plasma diamine oxidase (DAO) were significant increased compared with C group (all $P < 0.01$). On the other hand, the intestine mucosal blood flow (IMBF), mucosa thickness, villous height, crypt depth and intestinal epithelial proliferation index were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with B group, the extent of changes in these indices were lowered in PN+GLN group and EN+GLN group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the effects were more marked in EN+GLN group than those in PN+GLN group. **Conclusion** GLN is beneficial in minimizing intestinal injury, promoting intestinal mucosal repair. Enteral supplementation of GLN is a better way of administration.

【Key words】 enteral nutrition; parenteral nutrition; glutamine; intestinal mucosal barrier function; burn

严重烧伤后,肠黏膜屏障功能受损,肠道通透性增加,使肠腔中的细菌及内毒素可穿透肠黏膜,形成“肠源性感染”^[1]。因此,如何有效维护和重建肠黏膜

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

通讯作者:彭曦,副研究员 (Email: pxlrmm@163.com)

作者简介:吕尚军(1977-),男(汉族),陕西西安人,医学硕士,医师,主要从事烧伤后肠道营养代谢的研究 (Email: lvshangjun@163.com)。

屏障已成为目前烧伤研究的重要课题。研究发现,谷氨酰胺(Gln)在维护肠黏膜屏障中起重要作用^[2],其药理作用已得到充分肯定。但在经肠道营养支持和经静脉营养支持两种途径应用方面是否合理尚存在争议^[3,4]。为此,本实验比较了肠道和静脉两种途径给予 Gln 对严重烧伤所致大鼠肠黏膜屏障功能损害的影响并探讨其机制,以期对烧伤患者的营养支持提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 动物模型制备及分组:健康成年 Wistar 大鼠 160 只,体重(215±25)g,雌雄不拘。按随机数字表法分成正常对照(C)组、烧伤对照(B)组、Gln 静脉营养组〔采用肠外营养(PN)+Gln〕及 Gln 肠道营养组〔采用肠内营养(EN)+Gln〕。除 C 组外,其余 3 组又按伤后不同时间分为 1、3、5、7 和 10 d 5 个亚组,每组 10 只大鼠。C 组不予烧伤,其他 3 组烧伤前禁食 12 h,质量分数为 1%的戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔麻醉,背部电推剃毛,称重后剃毛区置于 92℃ 水浴中 18 s,造成 30%总体表面积(TBSA)Ⅲ度烧伤。伤后按 50 ml/kg 腹腔注入乳酸林格液抗休克。大鼠静脉营养模型的制备参见文献〔5〕方法,采用自制弹簧旋转装置,保证大鼠在清醒、非束缚状态下持续静脉营养支持。

1.2 营养支持方式:为了消除肠腔中食物对肠黏膜的刺激作用,使 3 组烧伤动物更具有可比性,故实验动物采用静脉营养支持方式,只有 EN+Gln 组按照 1.0 g·kg⁻¹·d⁻¹的剂量通过灌胃方式给予 Gln(安凯舒,99.2%L-Gln),其他营养素和能量均通过静脉支持途径获取。PN+Gln 组给予等量谷氨酰胺双肽〔20%丙氨酸-谷氨酰胺(Ala-Gln)〕,B 组给予等量酪氨酸,使各组达到等氮、等热量。按糖:脂:蛋白为 55:30:15 的比例配制营养液,热量:氮比为 180:1,糖:脂比为 1.83:1。在层流台上将各种营养成分混匀后分装,4℃ 保存,用前复温至 37℃。EN+Gln 组大鼠伤后 2 h 开始灌喂 Gln 溶液,每日 2 次。其他组大鼠于伤后 2 h 开始以微量泵静脉按 732.2 kJ·kg⁻¹·d⁻¹(152 ml·kg⁻¹·d⁻¹)的标准供给营养素,速度为 1~2 ml/h,伤后 1 d 摄入标准量的 1/3,2 d 摄入 1/2,3 d 起摄入全量;Gln 从伤后 1 d 起就给予全量。自由饮水。

1.3 检测指标

1.3.1 肠黏膜血流量(IMBF)的测定:大鼠活杀前腹正中切口约 10 cm,在距回盲部约 5 cm 处回肠上剪一约 1.5 cm 小口,清除肠内容物,采用 LDF-II 型微循环多普勒血流仪测定法〔6〕测定 IMBF。

1.3.2 肠黏膜通透性测定:经股静脉注入锝-99m

标记的亚锡喷替白蛋白(^{99m}Tc)DTPA-HAS),剂量为 1 480 kBq/kg,30 min 后断头处死大鼠,选取一段 10 cm 的肠段,两端结扎,注入生理盐水 2 ml,吸取灌洗液 1 ml 测定每分钟脉冲数(cpm)值,用烧伤后各组的 cpm 值与 C 组的比值来反映肠黏膜通透性的改变。由于^{99m}Tc 半衰期仅 6 h,实验中设衰变对照,以校正所测 cpm 值。

1.3.3 肠上皮细胞增殖指数检测:用薄竹片轻刮肠黏膜,调节肠上皮细胞数为 1×10¹¹/L,体积分数为 75%的乙醇固定后,采用流式细胞仪测定处于不同细胞周期的细胞数,按 G1、S、G2 及 M 各期细胞所占百分比计算增殖指数。

1.3.4 血浆二胺氧化酶(DAO)活性测定:按文献〔7〕方法采用分光光度法测定 DAO 活性。

1.3.5 病理形态学检查:各时间点取动物部分回肠(距回盲部 10 cm),置体积分数为 10%的甲醛液中固定,常规石蜡包埋、切片,苏木素-伊红(HE)染色。

①黏膜损伤指数计分采用 Ogura 计分法标准:0 分为肠黏膜绒毛正常;1 分为绒毛顶端上皮下出现囊状间隙,并伴有毛细血管充血;2 分为上皮下间隙扩大,中度固有层水肿,中央乳糜管扩张;3 分为固有层明显水肿,肠黏膜上皮细胞变性、坏死,少数绒毛顶端脱落;4 分为上皮细胞变性、坏死、脱落,部分绒毛脱落,固有层裸露,毛细血管扩张、充血;5 分为绒毛脱落,固有层崩解,出血或溃疡形成。光镜下每只大鼠肠道标本随机计数 10 个视野,取平均值。②肠黏膜厚度、绒毛高度和隐窝深度测定:计数方法同前,采用重庆大学研制的 Tigar 2000 型彩色医学图像分析系统检测。

1.4 统计学处理:使用 SPSS10.0 统计软件包进行数据处理。实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 10.0 统计软件包,各组间比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 烧伤大鼠 IMBF 的变化(表 1):烧伤后 1 d 起,B 组和使用 Gln 的两组动物 IMBF 均显著低于 C 组,但随时间延长 IMBF 逐渐增加。与 B 组比较,PN+Gln 组和 EN+Gln 组 IMBF 恢复幅度均显著

表 1 各组大鼠烧伤后各时间点 IMBF 的变化($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1 Changes of IMBF at different time points of burned rats in each group($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d
B 组	77.80±11.35 [#]	82.38±12.40 [#]	105.83±13.50 [#]	112.25±12.20 [#]	113.55±10.23 [#]
PN+Gln 组	88.75±12.55 [#]	98.35±11.54 [#]	118.75±10.45 [#]	135.40±13.60 [#]	142.30±13.00 [#]
EN+Gln 组	85.40±13.44 [#]	125.36±13.00 [#]	138.52±11.33 [#]	152.77±13.21 [#]	162.37±12.00 [#]

注:C 组 IMBF 为(159.88±8.32)mv;与 C 组比较:[#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$;与 B 组比较:^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与 PN+Gln 组比较:[△] $P<0.05$

表 2 大鼠烧伤后各时间点肠黏膜通透性的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Changes of intestine mucosal permeability of burned rats at different time points ($\bar{x} \pm s, n = 10$) mg

组别	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d
B 组	3.48 ± 0.36 ^{##}	2.53 ± 0.34 ^{##}	2.35 ± 0.23 ^{##}	2.29 ± 0.14 ^{##}	2.02 ± 0.13 ^{##}
PN+Gln 组	3.32 ± 0.28 ^{##}	2.18 ± 0.37 ^{##}	1.85 ± 0.15 ^{##**}	1.68 ± 0.11 ^{##**}	1.50 ± 0.12 ^{##**}
EN+Gln 组	3.21 ± 0.45 ^{##}	1.79 ± 0.23 ^{##**}	1.32 ± 0.19 ^{##**△}	1.21 ± 0.17 ^{##**△△}	1.17 ± 0.08 ^{##**△△}

注: C 组肠黏膜通透性为 1.0 mg; 与 C 组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与 B 组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与 PN+Gln 组比较: [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

表 3 各组大鼠烧伤后各时间点血浆 DAO 活性的改变($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 3 Changes of plasma DAO activity of burned rats at different time points

in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

kU/L

组别	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d
B 组	1.23 ± 0.33 ^{##}	1.05 ± 0.22 ^{##}	0.98 ± 0.11 ^{##}	0.91 ± 0.10 ^{##}	0.98 ± 0.11 ^{##}
PN+Gln 组	1.09 ± 0.26 ^{##}	0.95 ± 0.16 ^{##}	0.75 ± 0.10 ^{##**}	0.70 ± 0.09 ^{##**}	0.67 ± 0.12 ^{##**}
EN+Gln 组	1.14 ± 0.36 ^{##}	0.73 ± 0.17 ^{##**△}	0.55 ± 0.14 ^{##**△△}	0.48 ± 0.10 ^{##**△△}	0.51 ± 0.08 ^{##**△△}

注: C 组 DAO 为(0.32 ± 0.02)kU/L; 与 C 组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与 B 组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与 PN+Gln 组比较: [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

表 4 烧伤大鼠肠黏膜损伤指数的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 4 Changes of injury index of intestinal mucosal in burned rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

分

组别	1 d	3 d	5 d	7 d	10 d
B 组	3.52 ± 0.53 ^{##}	3.05 ± 0.67 ^{##}	2.72 ± 0.42 ^{##}	2.51 ± 0.44 ^{##}	1.88 ± 0.25 ^{##}
PN+Gln 组	3.35 ± 0.67 ^{##}	2.45 ± 0.42 ^{##}	2.30 ± 0.38 ^{##}	1.78 ± 0.23 ^{##**}	1.33 ± 0.43 ^{##**}
EN+Gln 组	3.07 ± 0.54 ^{##}	1.88 ± 0.30 ^{##**}	1.66 ± 0.31 ^{##**△△}	1.15 ± 0.33 ^{##**△△}	0.89 ± 0.33 ^{##**△△}

注: C 组肠黏膜损伤指数为 0 分; 与 C 组比较: [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与 B 组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与 PN+Gln 组比较: [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$

增加, 两组相比, EN+Gln 组大鼠 IMBF 的恢复较 PN+Gln 组快, 且恢复幅度也明显增加, 两组在伤后 3~10 d 差异均存在显著性(P 均 < 0.05)。

2.2 烧伤大鼠肠黏膜通透性的变化(表 2): 烧伤后大鼠肠黏膜通透性明显增高。与 B 组相比, 使用 Gln 的两组大鼠肠黏膜通透性明显降低, 其中 EN+Gln 组疗效更为明显, EN+Gln 组在伤后 5~10 d 明显低于 PN+Gln 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 烧伤大鼠血浆 DAO 活性的变化(表 3): DAO 活性在伤后 1 d 达峰值, 此后有逐渐降低的趋势, 但至伤后 10 d 仍明显高于 C 组(P 均 < 0.01)。与 B 组相比, PN+Gln 组和 EN+Gln 组 DAO 活性大幅度下降, 其中 EN+Gln 组降低幅度更为明显。

2.4 烧伤后大鼠肠黏膜损伤指数的变化(表 4): 采用 Ogura 计分法, 分值越高表示损伤越重。与 B 组相比较, PN+Gln 组和 EN+Gln 组肠黏膜受损程度明显减轻, 与 PN+Gln 组比较, EN+Gln 组疗效更为明显, 在烧伤 3 d 就明显低于 B 组和 PN+Gln 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而 PN+Gln 组则在烧伤后 7 d 才明显低于 B 组(P 均 < 0.01)。

2.5 烧伤大鼠肠黏膜病理变化(彩色插页图 1~4): 光镜下观察, C 组大鼠肠黏膜光滑完整, 未见充血、水肿。B 组大鼠肠黏膜损伤较重, 黏膜坏死脱落, 肠黏膜萎缩, 绒毛高度和隐窝深度降低, 损伤分值较高。与 B 组比较, 使用 Gln 的两组大鼠肠黏膜损伤

情况明显减轻, 以充血、水肿为主, 肠黏膜未见明显的坏死和脱落, 肠黏膜萎缩程度也较轻。两组相比, EN+Gln 组优于 PN+Gln 组。

3 讨论

严重烧伤后肠道结构受损、功能障碍, 是引发肠源性感染、肠源性高代谢、全身炎症反应综合征(SIRS)乃至多器官功能障碍综合征(MODS)的重要原因之一。胃肠道是全身代谢活跃的器官之一, 当机体遭受创伤、休克时, 机体为保护重要脏器, 血液发生再分布胃肠道血供明显减少^[8]。如何减轻烧伤后肠道损伤, 加速肠道修复是烧伤救治的重要课题。近年来, Gln 在维护肠黏膜屏障中的作用引起了人们关注, Gln 是人体内一种非常重要的氨基酸, 具有多种重要的生理功能, 它是体内代谢活跃细胞如肠上皮细胞的主要能源物质, 参与肠上皮细胞能量和物质代谢^[9,10]。研究发现, Gln 对减轻烧伤导致的肠道损伤有重要意义, 其肠黏膜的生化、电生理指标及组织病理结构均有明显改善, 肠道免疫功能也明显增强, 烧伤动物感染率降低^[11]。王涛等^[12]研究结果证实, Ala-Gln 对长期接受全胃 PN 个体的肠黏膜屏障功能有相当程度的保护作用。但不同营养支持途径给予 Gln 的疗效是否一致一直存在争议, 并缺乏相关的对比研究, 本实验很好地控制了实验条件, 使各组动物致伤程度、热量、氮及 Gln 的供给均相同, 仅 Gln 的补充途径不同, 在此基础上, 观察 Gln

疗效与给予途径的关系,以期为临床合理使用 Gln 提供理论依据。

本实验结果显示,无论哪种途径给予 Gln 对维护肠黏膜屏障都有积极意义。但 EN+Gln 组的疗效明显优于 PN+Gln 组。EN+Gln 组能使 IMBF 快速恢复,较 PN+Gln 组早 2 d,恢复程度也明显高于 PN+Gln 组。由于通过肠道直接给予 Gln,一方面通过 Gln 溶液的直接刺激,促进肠黏膜血流的改善^[13];另一方面,通过肠道给予 Gln 能改善肠黏膜细胞能量代谢,恢复细胞活性,减轻应激反应,改善肠道局部血液灌流,从而减轻肠道损伤,促进修复。与之对应,反映肠黏膜损伤的病理指标和酶学指标也显示,EN+Gln 组肠黏膜细胞增殖活性和修复能力明显优于 PN+Gln 组。肠道是机体代谢 Gln 的重要器官,肠腔中的 Gln 和肠上皮细胞刷状缘直接接触,刺激刷状缘上的 Gln 转运系统,增加 Gln 的转运,并上调肠上皮细胞中 Gln 酶活性,增加对 Gln 的利用,对改善肠道血流、减轻肠道损伤、促进修复都具有重要意义,由此可见,经肠道补充 Gln 对减轻烧伤后肠道损伤,促进肠道修复的疗效更明显。由于目前临床使用的 Gln 静脉制剂渗透压太高,必须和其他静脉制剂配合使用,加大了输液容量,对需控制入量的患者是不利的。同时,目前使用的谷氨酰胺双肽多为 Ala-Gln,在体内水解为丙氨酸和 Gln,而丙氨酸为主要的生糖氨基酸,大量使用对控制创伤性高血糖不利。

综上所述,只要没有口服用药的禁忌证,例如肠梗阻、肠功能衰竭、短肠综合征等,无论是从疗效方面考虑还是从药物经济学方面考虑,都应该优先采用经肠道补充 Gln 的方法。

参考文献:

- Schroder J, Kahlke V, Fandrich F, et al. Glutamine dipeptides-supplemented parenteral nutrition reverses gut mucosal structure and interleukin-6 release of rat intestinal mononuclear cells after hemorrhagic shock[J]. Shock, 1998, 10: 26-31.
- Kelly D, Wischmeyer P E. Role of L-glutamine in critical illness; new insights[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2003, 6: 217-222.
- Hansbrough J F. Enteral nutritional support in burn patients[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 1998, 8: 645-667.
- Hulsewe K W, van Acker B A, Hameeteman W, et al. Does glutamine-enriched parenteral nutrition really affect intestinal morphology and gut permeability[J]? Clin Nutr, 2004, 23: 1217-1225.
- 彭曦,汪仕良,谭银玲,等.烧伤大鼠静脉营养模型的建立及应用[J].第三军医大学学报, 2000, 22: 1-4.
- Wang P, Zhou M, Cioffi W G, et al. Is prostacyclin responsible for producing the hyperdynamic response during early sepsis[J]? Crit Care Med, 2000, 28: 1534-1539.
- Hosoda N, Nishi M, Nakagawa M, et al. Structural and functional alterations in the gut of parenterally or enterally fed rats[J]. J Surg Res, 1989, 47: 129-133.
- 徐杰.危重病患者肠黏膜屏障的变化与肠内营养[J].中国中西医结合急救杂志, 2004, 11: 385-387.
- Marion R, Coeffier M M, Gargala G, et al. Glutamine and CXC chemokines IL-8, Mig, IP-10 and I-TAC in human intestinal epithelial cells[J]. Clin Nutr, 2004, 23: 579-585.
- Wasa M, Soh H, Shimizu Y, et al. Glutamine stimulates amino acid transport during ischemia/reperfusion in human intestinal epithelial cells[J]. J Surg Res, 2005, 123: 75-81.
- Wischmeyer P E, Lynch J, Liedel J, et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control[J]. Crit Care Med, 2001, 29: 2075-2080.
- 王涛,黎洁良,陆连荣,等.丙氨酰谷氨酰胺对创伤后肠黏膜屏障的修复作用研究[J].中国危重病急救医学, 1998, 10: 170-173.
- 彭曦,陈蓉春,王裴,等.谷氨酰胺对烧伤大鼠肠上皮细胞线粒体呼吸功能的影响[J].中国危重病急救医学, 2004, 16: 93-96.

(收稿日期:2006-07-16 修回日期:2006-08-30)

(本文编辑:李银平)

• 科研新闻速递 •

创伤和休克后急性炎症反应的计算机模拟数字模型

创伤引起的炎症反应可导致患者发生脓毒症、器官衰竭以致最终死亡,而目前对于这种急性炎症反应尚没有完整系统的理论阐述,主要原因在于该阶段各水平炎症因子之间的相互作用十分复杂。已有很多动物模型被用于这一领域的研究,但这些模型都无法全面模拟临床真实的多重损伤。

最近国外学者报告了采用计算机模拟的方法来研究创伤和失血性休克时急性炎症反应期各种因子的相互影响以及生物学变化的数字模型。他们将小鼠随机分组后进行如下处理:①注射不同剂量内毒素;②外科创伤;③创伤+失血性休克。并将急性炎症反应期的组织损伤、炎症细胞和细胞因子的综合数据输入计算机,通过微积分计算产生一个数字模型,再用 C57B1/6 小鼠进行验证和修改,用测得的实际炎症指标数据校正数字模型。研究人员还通过各种模拟的创伤刺激来验证数字模型预测炎症变化的真实性。结果证明,数字模型对各类炎症刺激以及基因敲除、特定细胞因子抑制等相关处理具有良好反应性和较高可信度。数字模型还在另一些实验得到成功验证,能够更为全面地反映急性炎症反应期复杂的病理生理和分子生物学变化,而事先只需少量动物实验校正即可。

车晋伟,编译自《Shock》,2006,26:235-244;胡森,审校