

灌流流速决定慢性肝损伤大鼠的离体门脉压力

徐雪雁, 张涛, 周航, 赵欣, 张滔滔, 银河, 李婷, 李澎涛, 蔡大勇

徐雪雁, 张涛, 周航, 赵欣, 张滔滔, 银河, 李婷, 蔡大勇, 中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所 北京市 100193
徐雪雁, 张涛, 周航, 张滔滔, 银河, 李婷, 李澎涛, 蔡大勇, 北京中医药大学 北京市 100029
徐雪雁, 硕士研究生, 研究方向为门脉高压症的发病机制与复方药理机制。
重大新药创制科技重大专项基金资助项目, No. 2009ZX09502-017
国家重大基础研究基金资助项目, No. G2000056905
国家自然科学基金资助项目, No. 30873464
教育部重点研究基金资助项目, No. 108019
通讯作者: 蔡大勇, 100193, 北京市, 中国医学科学院, 中国协和医科大学药用植物研究所, dycai@implad.ac.cn
电话: 010-62899771 传真: 010-62899715
收稿日期: 2010-06-10 修回日期: 2010-08-01
接受日期: 2010-08-10 在线出版日期: 2010-09-18

Portal pressure determined by perfusion velocity in isolated chronically injured rat liver *in vitro*

Xue-Yan Xu, Tao Zhang, Hang Zhou, Xin Zhao, Tao-Tao Zhang, He Yin, Ting Li, Peng-Tao Li, Da-Yong Cai

Xue-Yan Xu, Tao Zhang, Hang Zhou, Xin Zhao, Tao-Tao Zhang, He Yin, Ting Li, Da-Yong Cai, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China
Xue-Yan Xu, Tao Zhang, Hang Zhou, Tao-Tao Zhang, He Yin, Ting Li, Peng-Tao Li, Da-Yong Cai, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China
Supported by: the Major State Creative New Drug Project, No. 2009ZX09502-017; the Major State Basic Research Development Program of China, No. G2000056905; National Natural Science Foundation of China, No. 30873464; and the Science Foundation of the Ministry of Education of the People's Republic of China, No. 108019
Correspondence to: Da-Yong Cai, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China. dycai@implad.ac.cn
Received: 2010-06-10 Revised: 2010-08-01
Accepted: 2010-08-10 Published online: 2010-09-18

Abstract

AIM: To establish equations to define portal pressure based upon perfusion velocity in isolated chronically injured rat liver.

METHODS: Chronic liver injury was induced in Wistar rats using carbon tetrachloride. The liver index and pathological changes were re-

corded. On days 0, 28, 56 and 84 after induction of chronic liver injury, the hepatic artery, portal vein and hepatic vein were cannulated. The residual blood in the isolated liver was eliminated with Krebs-Henseleit solution through the hepatic artery. Portal vein perfusion velocities were precisely controlled between 2 500 $\mu\text{L}/\text{min}$ to 15 630 $\mu\text{L}/\text{min}$ with a pump. The pressure (mmHg) was monitored using the BL-420S physiological experiment system. The equations for estimating portal pressure were developed using Prism-4 software, and median velocities and their 95% confidence intervals were calculated.

RESULTS: On days 0, 28, 56 and 84, the equations for estimating portal pressure (mmHg) based on the logarithmic velocity ($\mu\text{L}/\text{min}$) in isolated rat liver were $y = -0.1428 + 1.1423/[1 + 10^{(13.805 - 3.84x)}]$ ($r^2 = 0.9996$), $y = -0.1570 + 1.419/[1 + 10^{(4.666 - 1.27x)}]$ ($r^2 = 0.9958$), $y = 0.05106 + 0.96594/[1 + 10^{(10.877 - 2.958x)}]$ ($r^2 = 0.9987$), and $y = -0.09893 + 1.406/[1 + 10^{(4.3 - 1.158x)}]$ ($r^2 = 0.9989$), respectively. The median velocities (95% confidence intervals) were 3.595 (3.561-3.628), 3.674 (3.285-4.064), 3.677 (3.614-3.740) and 3.713 (3.449-3.977), respectively.

CONCLUSION: The equations for estimating portal pressure based on the logarithmic velocity in isolated rat liver are similar at different time points during the progression of carbon tetrachloride-induced chronic liver injury. A dry model of systems biology for portal pharmacodynamics could be derived from the increased median perfusion velocities.

Key Words: Chronic liver injury; Isolated perfusion; Portal pressure equation; Rat; Systems biology

Xu XY, Zhang T, Zhou H, Zhao X, Zhang TT, Yin H, Li T, Li PT, Cai DY. Portal pressure determined by perfusion velocity in isolated chronically injured rat liver *in vitro*. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(26): 2745-2749

摘要

目的: 建立灌流流速所决定的慢性各阶段肝损伤大鼠离体门脉压力方程。

■背景资料

慢性肝病患者具有最终死亡和阶段性进展的临床特征。其中, 门脉高压是最主要的致死性并发症。既往肝脏离体灌流, 只能分析正常猪或大鼠肝动脉灌入的肝脏弹性。

■同行评议者

宣世英, 教授, 山东省青岛市立医院肝病内科

■ 相关报道

许永乐等在前期中认识到门脉高压病机的可逆转特征,刘树锋等发现降低模型大鼠CCl₄性、免疫性或胆管阻塞性肝纤维化门脉高压复方单体间的联合作用。

方法: 常规观察CCl₄慢性肝损伤第0、28、56、84天的肝脏系数与肝脏病,大鼠肝动脉、门脉和肝静脉插管,经肝动脉冲净残血,门脉灌注状态下游离肝脏;定量蠕动泵调节门脉灌注流速($\mu\text{L}/\text{min}$),生物机能实验系统监测压力(mmHg),采用Prism-4非线性型可变斜率回归由对数流速所决定的压力效能方程式,计算半效对数流速及其95%的可信区间。

结果: 在连续CCl₄慢性肝损伤0、28、56、84天,由灌注数值流速($\mu\text{L}/\text{min}$)决定的离体大鼠门脉灌注压力(mmHg)效能方程分别为 $y = -0.1428 + 1.1423/[1 + 10^{(13.805 - 3.84x)}]$ ($r^2 = 0.9996$)、 $y = -0.1570 + 1.419/[1 + 10^{(4.666 - 1.27x)}]$ ($r^2 = 0.9958$)、 $y = 0.05106 + 0.96594/[1 + 10^{(10.877 - 2.958x)}]$ ($r^2 = 0.9987$)和 $y = -0.09893 + 1.406/[1 + 10^{(4.3 - 1.158x)}]$ ($r^2 = 0.9989$);半效对数流速(95%CI)分别为3.595(3.561-3.628)、3.674(3.285-4.064)、3.677(3.614-3.740)和3.713(3.449-3.977)。

结论: 随着慢性肝损伤进展,离体门脉灌注流速所决定的压力方程具有不同系数和相同形式的特征,增高半效灌注流速可建立门脉舒张潜能低下的系统生物学门脉药效干模式。

关键词: 慢性肝损伤;离体灌注;门脉压力方程;大鼠;系统生物学

徐雪雁,张涛,周航,赵欣,张滔滔,银河,李婷,李澎涛,蔡大勇. 灌注流速决定慢性肝损伤大鼠的离体门脉压力. 世界华人消化杂志 2010; 18(26): 2745-2749

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/2745.asp>

0 引言

慢性肝病具有死亡率高^[1]和临床阶段性特征^[2]。最主要的门脉高压致死机制^[3]未能得到猪^[4]或大鼠^[5]离体灌注验证。我们在前期实验中认识到门脉高压病机的可逆转特征^[6],发现降低模型大鼠CCl₄性^[7]、免疫性^[8]或胆管阻塞性^[9]肝纤维化门脉高压复方单体间的联合作用;肝外门脉主干离体张力和在体门脉压力不能解释单体联合药理^[10];我们提出肝内门脉局部压力调控主导慢性肝损伤门脉高压发病机制的设想。本实验在CCl₄慢性肝损伤门脉高压症大鼠造模前及第28、56、84天,观察定量灌注流速对离体门脉压力的决定作用;发现随慢性肝损伤进展,离体灌注速度决定的门脉压力方程的形式类似而系数不同;逐步增高的半效对数压力奠定了门脉药效中医复方评价的系统生物学基础^[11]。

1 材料和方法

1.1 材料 体质量 $200 \text{ g} \pm 13 \text{ g}$, δ , Wistar大鼠16只,购于北京华阜康生物科技有限公司。标准饲料购自北京科澳饲料有限公司。每日光照与黑暗各12 h,温度 $28 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$,湿度 $45\% \pm 2\%$,自由饮食。HX-1050恒温循环器为成都泰盟科技有限公司产品。BTO1蠕动泵为北京信康亿达科技有限公司产品。950 mL/L O₂, 50 mL/L CO₂混合气体为北氧特种气体研究所有限公司产品。BL-420S生物机能实验系统及压力传感器为成都泰盟科技有限公司产品。瑞士Mettler公司AE160型电子分析天平。德国LETIZ公司FS/FAS5030石蜡切片机。日本滨松Nano Zoomer Digital Pathology数字病理扫描系统等病理科常规设备。灌注液为Krebs-Henseleit溶液(KCl 4.7 mmol/L, KH₂PO₄ 1.2 mmol/L, CaCl₂ 2.5 mmol/L, MgSO₄ 1.2 mmol/L, NaCl 118 mmol/L, 葡萄糖11.0 mmol/L, pH值7.35-7.45)。肝素钠由江苏常州市光明生物化学研究所提供。CCl₄为国药集团化学试剂公司产品。橄榄油为汕头市西陇化工有限公司产品。

1.2 方法

1.2.1 分组: 普通级动物房内大鼠适应性饲养3 d,禁食12 h后称量大鼠体质量;体质量均衡随机分为CCl₄造模慢性肝损伤0、28、56、84 d共4组;每组4只,分别在第84、56、28、0天开始慢性肝损伤造模处理。造模大鼠每3.5 d皮下注射40% CCl₄橄榄油3 mL/kg 1次,未开始造模的大鼠每3.5 d同步皮下注射橄榄油3 mL/kg 1次。大鼠标准饲料饲养,自由饮水;每周禁食12 h称量体质量1次;总时程到达84 d进行离体肝门脉灌注。以肝脏系数和肝脏病变为模型指标,以灌注压力为探索性指标,分析慢性肝损伤的门脉灌注流速压力方程。

1.2.2 指标观察: (1)肝脏系数:动物灌注前禁食12 h,称量体质量(W, g);灌注完成撤出插管后称量肝脏质量(L, g);按 $[(L/W) \times 100]$ 计算每100 g体质量的肝脏系数。(2)肝脏病变:切取灌注左叶肝脏,中性甲醛溶液固定24 h,常规石蜡包埋,3 μm 切片,HE染色。数字病理扫描系统扫描分析组织切片,10倍物镜下照片描述组织病变特征。(3)灌注压力:参考Kerdok等^[4]猪肝离体灌注思路,建立灌注系统装置和离体肝脏门脉灌注操作流程。BL-420S生物机能实验系统及其压力传感器进行调零和定标。肝内门脉灌注流速递增,每个灌注流速连续观察5 min平均压力数据。

统计学处理 以mean \pm SD表示各流速状态

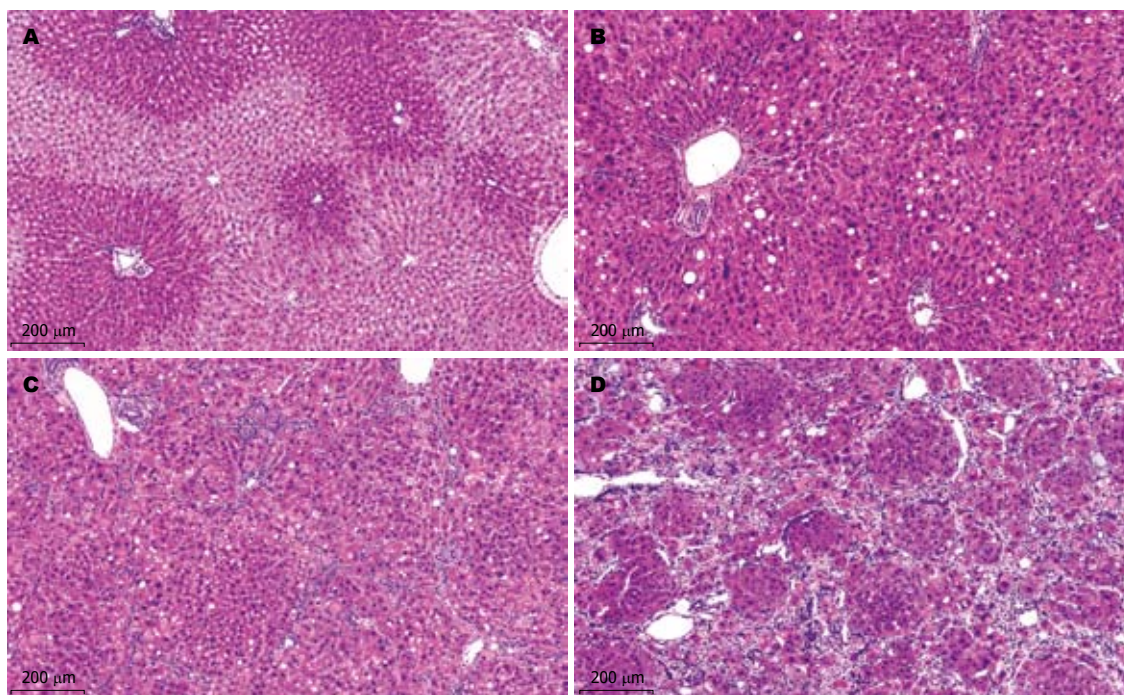


图 1 不同时间大鼠慢性肝损伤的肝组织病变(HE × 10). A: 造模前; B: 造模28 d; C: 造模56 d; D: 造模84 d.

■ 创新盘点

本课题组提出肝内门脉局部压力调控主导 CCl_4 慢性肝损伤门脉高压发病机制的设想. 本实验在 CCl_4 慢性肝损伤门脉高压症大鼠造模的第0、28、56、84天, 肝动脉、门脉和肝静脉插管, 经肝动脉冲净残血, 门脉灌注状态下游离肝脏, 观察定量灌流流速对离体门脉压力的决定作用, 为建立中医复方药效系统生物学干模式奠定实验基础.

下压力原始统计数据. 以最大流速(V_{\max})对应压力(P_{\max})为基准, 按公式($E_p = P_i/P_{\max}$)计算压力变化的效能; 以Prism-4统计软件从对数流速[X轴, $\text{Log}(\mu\text{L}/\text{min})$]非线性可变斜率回归离体门脉灌流压力效能曲线方程, 并计算半效流速及95%可信限.

2 结果

2.1 肝脏系数 与造模前比较, 造模28、56、84 d 肝脏系数分别增加65.56%、77.74%和28.54%(均 $P < 0.05$); 与造模28 d比较, 造模56、84 d分别增加7.3%和-22.36%(均 $P < 0.05$); 与造模56 d比较, 造模84 d降低27.68%($P < 0.01$, 表1).

2.2 肝脏病变性质 造模前肝脏结构正常. 肝小叶和汇管区结构清楚, 肝窦和肝索排列规则, 肝细胞或胆管细胞无明显病变(图1A). 造模28 d以肝细胞水肿和脂肪变性为主, 广泛肝细胞变性和肝血窦瘀血等肝脏损伤性改变为特征; 肝细胞发生细胞水肿和脂肪变性, 溶解坏死肝细胞在肝小叶内呈碎屑状坏死和少数桥接坏死, 很少见到肝细胞嗜酸性变和嗜酸性小体形成; 肝血窦瘀血明显. 汇管区出现轻度水肿、充血和纤维组织增生(图1B). 造模56 d以肝纤维化为主. 汇管区纤维增生形成的纤维条索向肝小叶内延伸(肝纤维化), 但未能完全分割肝小叶, 无假小叶形成. 肝细胞变性坏死和肝窦充血显著减轻, 双核肝细胞少见; 汇管区有少量淋巴细胞或浆

表 1 造模期间大鼠肝脏系数 (mean ± SD, $n = 4$)

时间(d)	体质量(g)	肝质量(g)	肝脏系数(%)
0	206.85 ± 4.96	10.18 ± 1.03	3.30 ± 0.01
28	195.13 ± 15.84	13.93 ± 2.28	5.48 ± 0.01 ^a
56	204.85 ± 8.60	21.13 ± 3.51	5.88 ± 0.01 ^a
84	192.23 ± 18.92	13.13 ± 1.56	4.25 ± 0.01 ^{bcf}

^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$ vs 造模0 d; ^c $P < 0.05$ vs 造模28 d; ^f $P < 0.01$ vs 造模56 d.

细胞浸润, 胆管增生不明显(图1C). 造模84 d出现以典型假小叶形成为特征的肝硬化. 肝小叶被广泛增生的纤维组织分割包绕成大小不等、圆形或椭圆形的肝细胞结节(假小叶); 假小叶内肝细胞索排列紊乱, 肝细胞较大、核大而深染, 出现双核肝细胞. 假小叶之间纤维增生, 出现炎性细胞浸润和小胆管增生(图1D).

2.3 慢性肝损伤大鼠离体门脉灌流的流速压力方程

2.3.1 造模前门脉灌流的流速压力曲线: 造模前慢性肝损伤大鼠门脉对数流速决定压力效能方程为 $y = -0.1428 + 1.1423/[1 + 10^{(13.805 - 3.84x)}]$ ($r^2 = 0.9996$), 呈现S型曲线. 其半效对数流速(95%CI)为3.595(3.561-3.628)(表2, 图2A).

2.3.2 造模28 d门脉灌流的流速压力曲线: 慢性肝损伤造模28 d大鼠门脉对数流速决定压力效

■应用要点

本研究建立了肝硬化门脉高压离体门脉灌流的恒流测压模式,为中药复方药理学和临床处方配伍提供了研究方法,可确定复方单体之间的联合作用机制。

表 2 大鼠造模前后门脉灌流流速和压力的关系 (n = 4)

流速 ($\mu\text{L}/\text{min}$)	Log[M]	第0天		第28天		第56天		第84天	
		压力	效能	压力	效能	压力	效能	压力	效能
2 500	3.398	0.56 ± 0.44	0.077	19.25 ± 0.75	0.279	13.65 ± 1.37	0.178	17.77 ± 2.47	0.324
4 690	3.671	1.35 ± 0.61	0.153	26.69 ± 1.94	0.558	20.71 ± 5.44	0.519	23.59 ± 4.29	0.571
6 900	3.839	3.98 ± 1.18	0.798	33.63 ± 4.82	0.707	35.42 ± 13.20	0.793	28.74 ± 6.39	0.706
9 000	3.954	6.89 ± 1.63	0.906	41.97 ± 7.67	0.820	45.96 ± 17.30	0.881	36.26 ± 10.81	0.834
11 370	4.056	10.85 ± 2.83	0.948	55.71 ± 15.79	0.934	56.28 ± 22.19	0.935	42.30 ± 12.69	0.904
13 550	4.132	14.90 ± 3.35	0.981	61.37 ± 9.80	0.965	68.19 ± 20.94	0.978	48.96 ± 14.90	0.961
15 630	4.194	19.66 ± 4.07	1.000	68.98 ± 4.04	1.000	76.63 ± 19.07	1.000	54.77 ± 15.74	1.000

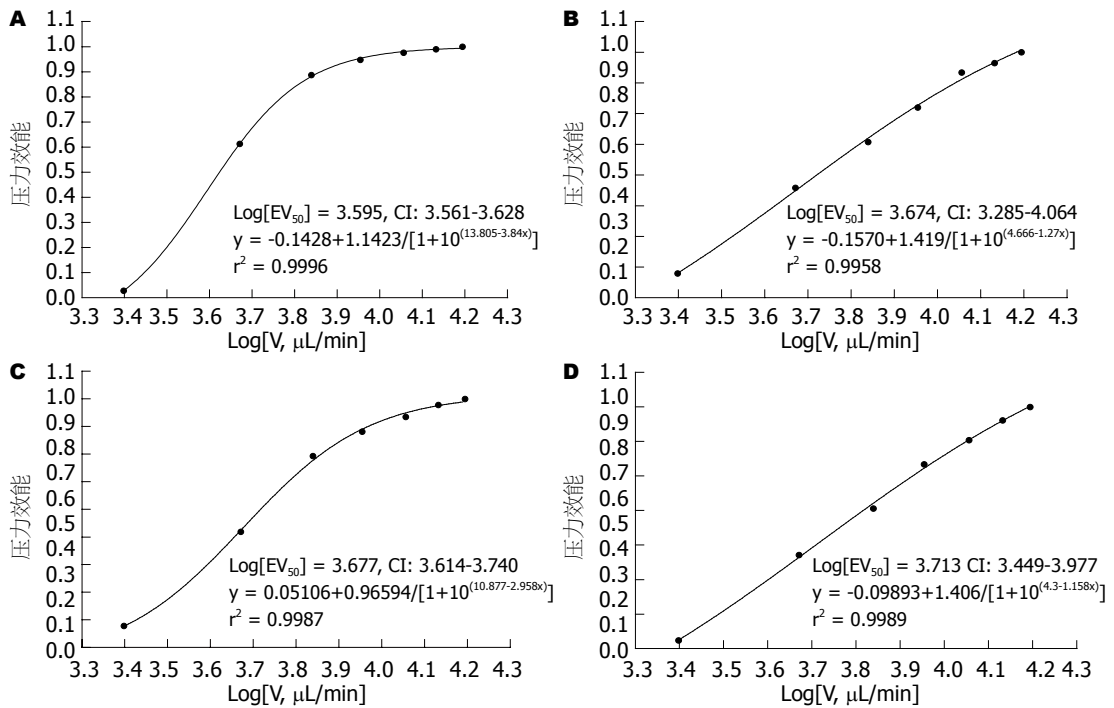


图 2 大鼠造模前后门脉灌流流速压力曲线方程(n = 4)。A: 造模前; B: 造模28 d; C: 造模56 d; D: 造模84 d。

能方程为 $y = -0.1570 + 1.419 / [1 + 10^{(4.666 - 1.27x)}]$ ($r^2 = 0.9958$), 呈现较直挺的类S型曲线, 其半效对数流速(95% CI)为3.674(3.285-4.064)(表2, 图2B)。

2.3.3 造模56 d门脉灌流的流速压力曲线: 慢性肝损伤造模56 d大鼠门脉对数流速决定压力效能方程为 $y = 0.05106 + 0.96594 / [1 + 10^{(10.877 - 2.958x)}]$ ($r^2 = 0.9987$), 呈现S型方程曲线, 其半效对数流速(95%CI)为3.677(3.614-3.740)(表2, 图2C)。

2.3.4 造模84 d门脉灌流的流速压力曲线: 慢性肝损伤造模84 d大鼠门脉对数流速决定压力效能方程为 $y = -0.09893 + 1.406 / [1 + 10^{(4.3 - 1.158x)}]$ ($r^2 = 0.9989$), 呈现较直挺的类S型曲线, 其半效对数流速(95%CI)为3.713(3.449-3.977)(表2, 图2D)。

3 讨论

慢性肝病患者具有最终死亡^[1]和阶段性进展^[2]的

临床特征。其中, 门脉高压是最主要的致死性并发症^[3]。既往肝脏离体灌流, 只能分析正常猪^[4]或大鼠^[5]肝动脉灌入的肝脏弹性。本课题组已明确大鼠CCl₄慢性肝损伤门脉高压发病机制及其可逆转特征^[6], 随后发现降低模型大鼠门脉高压有效中医复方所含多种单体之间具有最适剂量比^[7]; 该复方单体联合药效在免疫性^[8]和胆管阻塞性^[9]肝纤维化模型大鼠上得到验证。肝外门脉主干离体张力(数据未发表)和在体门脉压力不能解释门脉高压病理和复方单体联合作用药理^[10]; 本课题组由此提出肝内门脉局部压力调控主导CCl₄慢性肝损伤门脉高压发病机制的设想。本实验在CCl₄慢性肝损伤门脉高压症大鼠造模的第0、28、56、84天, 肝动脉、门脉和肝静脉插管, 经肝动脉冲净残血, 门脉灌流状态下游离肝脏, 观察定量灌流流速对离体门脉压力

的决定作用, 为建立中医复方药效系统生物学干模式^[1]奠定实验基础。

结果发现CCl₄慢性肝损伤大鼠造模的第0、28、56、84天4个进展阶段上, 肝脏系数出现先增加后回降的变化趋势, 与临床患者肝脏大小变化^[1-3]和前期实验数据^[4-6]基本一致; 4个造模进展阶段上, 分别观察到肝脏结构正常、肝细胞变性、肝纤维化和肝硬化病变。提示造模处理大鼠发生了慢性肝损伤的阶段性病变。在慢性肝损伤4个进展阶段上, 离体灌流速度决定的门脉压力方程形式类似; 方程自变量系数不同, 如与第0天比较, 后3阶段方程曲线的基点出现下移-回升-回降的变化趋势。4个造模进展阶段方程曲线均呈S型; 结合病变, 第28天的肝细胞急性损伤和第84天的血流通路改建, 使S型曲线中段僵硬直挺。慢性肝损伤4个进展阶段上, 半效对数流速具有逐步增加趋势, 提示肝小叶细胞损伤-血流改建-毛细血管动脉化的器质性病变影响功能性门脉压调节。

氧化机制参与临床慢性肝损伤^[1-3]。混合功能氧化酶催化CCl₄代谢时释放大自由基, 发生生物分子损害, 导致肝脏变质-肝纤维化-肝硬化-门脉高压的阶段性机制逐步清楚^[4-6]。但门脉高压主导性局部调控信号通路还有待研究^[1-6]。

本研究建立了肝硬化门脉高压离体门脉灌流的恒流测压模式, 为中药复方药理学和临床处方配伍提供了研究方法, 可确定复方单体之间的联合作用机制。后续研究将确定技术平台的最适条件和临床疗效评价的适应范围, 探索

性建立门脉调控的系统生物学干模式。

4 参考文献

- 1 Roberts SE, Goldacre MJ, Yeates D. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968 to 1999. *Gut* 2005; 54: 1615-1621
- 2 Planas R, Montoliu S, Ballesté B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, Galeras JA, Giménez MD, Santos J, Cirera I, Morillas RM, Coll S, Solà R. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1385-1394
- 3 Herath CB, Lubel JS, Jia Z, Velkoska E, Casley D, Brown L, Tikellis C, Burrell LM, Angus PW. Portal pressure responses and angiotensin peptide production in rat liver are determined by relative activity of ACE and ACE2. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009; 297: G98-G106
- 4 Kerdok AE, Ottensmeyer MP, Howe RD. Effects of perfusion on the viscoelastic characteristics of liver. *J Biomech* 2006; 39: 2221-2231
- 5 Bessems M, 't Hart NA, Tolba R, Doorschodt BM, Leuvenink HG, Ploeg RJ, Minor T, van Gulik TM. The isolated perfused rat liver: standardization of a time-honoured model. *Lab Anim* 2006; 40: 236-246
- 6 许永乐, 蔡大勇, 唐朝枢. CCl₄导致肝硬化和门脉高压的机制. *世界华人消化志* 2005; 13: 235-238
- 7 刘树峰, 蔡大勇, 李澎涛, 相萍茹. 优化甘参复方抗肝纤维化组分配伍的研究. *中华中医药杂志* 2005; 20: 373-375
- 8 邓秀兰, 王青青, 张晓晶, 刘燕南, 曾郁敏, 贾翎, 李澎涛, 蔡大勇. 甘草次酸配伍丹参酮防治大鼠免疫性肝纤维化的作用机制. *中国药师* 2007; 10: 741-744
- 9 杜庆红, 李澎涛. 内皮素系统与门静脉高压症的病理生理和临床治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1092-1097
- 10 任丽薇, 张晓晶, 邓秀兰, 刘树峰, 刘燕南, 蔡大勇. 门脉高压波形特征的观察方法及其影响因素. *北京中医药大学学报* 2006; 29: 840-843
- 11 Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2008; 7: 239-248

编辑 李军亮 电编 何基才

■同行评价

本文设计新颖, 思路清晰, 数据可靠, 具有比较重要的学术价值。

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR 6 本期刊 被 PMC 收录

本刊讯 我们于2010-08-17收到PubMed Central(PMC)的通知, 经过美国国立医学图书馆机构咨询委员会The Literature Selection Technical Review Committee评定, 决定WJC, WJGE, WJGO, WJGS, WJH, WJR 6本期刊被PMC收录。PMC是一个提供生命科学期刊文献的全文数据库, 他是由隶属美国国立医学图书馆(National Library of Medicine)的国家生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information)所创建与管理的。(常务副总编辑: 张海宁 2010-08-17)