

一氧化氮合酶抑制剂 L-精氨酸对 创伤性休克大鼠存活率的影响

黄宗海 冯浩森 黄绪亮 孙英刚 林洪武

【摘要】 目的 探讨一氧化氮合酶(NOS)抑制剂左旋精氨酸(L-Arg)对创伤性休克大鼠存活率的影响。**方法** 通过外力致大鼠双侧股骨骨折,建立创伤性休克模型。复苏时分别给予非选择性 NOS 抑制剂 L-硝基精氨酸甲酯(L-NAME)10 mg/kg、选择性诱导型 NOS(iNOS)抑制剂氨基胍(AG)100 mg/kg 和一氧化氮(NO)合成底物 L-Arg 100 mg/kg;观察给药前后血流动力学及组织氧分压变化,并记录存活时间和存活率。**结果** 与休克对照组[分别为(18.78±4.64)h 和 10%]比较,L-NAME 组大鼠存活时间和 24 h 存活率均无显著变化[分别为(23.80±9.09)h 和 40%, P 均>0.05];AG 组和 L-Arg 组大鼠存活时间均显著延长[分别为(28.72±6.25)h 和 (30.64±8.77)h, P 均<0.01],24 h 存活率提高(均为 80%, P 均<0.01)。**结论** 选择性 iNOS 抑制剂 AG 及 L-Arg 对创伤性休克具有保护作用。

【关键词】 休克,创伤性; 一氧化氮; 左旋精氨酸; 氨基胍

中图分类号:R605.971;R965 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-0603(2004)01-0045-04

Influence of inhibitors of nitric oxide synthase and L-arginine on the survival rate in a rat model of traumatic shock HUANG Zong-hai*, FENG Hao-miao, HUANG Xu-liang, SUN Ying-gang, LIN Hong-wu. * Department of General Surgery, Zhujiang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the influence of inhibitors of nitric oxide synthase (NOS) and L-arginine on the survival rate in a rat model of traumatic shock. **Methods** A rat model of traumatic shock was established by fracturing the posterior limb of the rat. Nω-nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME, non-selective NOS inhibitor, 10 mg/kg), amino-guanidine [AG, selective inducible nitric oxide synthase (iNOS) inhibitor, 100 mg/kg] and L-arginine [L-Arg, the precursor of nitric oxide (NO) synthesis 100 mg/kg] were injected intravenously during resuscitation, survival time and survival rate were observed. **Results** There were no significant changes in survival time and 24-hour survival rate between L-NAME [(23.80±9.09) hours and 40 %] and control group [(18.78±4.64) hours and 10 %, both P >0.05]; the survival time of AG group (28.72±6.25) hours and L-Arg group (30.64±8.77) hours prolonged apparently (both P <0.01), and 24-hour survival rate was also increased (both 80 %, both P <0.01). **Conclusion** Selective iNOS inhibitor AG and L-Arg exert beneficial effects on after traumatic shock rats.

【Key words】 traumatic shock; nitric oxide; Nω-nitro-L-arginine-methyl ester; L-arginine; amino-guanidine

CLC number:R605.971;R965 **Document code:**A **Article ID:**1003-0603(2004)01-0045-04

一氧化氮(NO)在休克的病理生理过程中发挥了重要作用,与血管反应性下降^[1,2]、器官功能衰竭及病死率等密切相关^[3]。近年来大量研究主要集中于脓毒性、失血性休克过程中 NO 的变化,作用机制及相关治疗方面,与 NO 相关的治疗方法如一氧化氮合酶(NOS)抑制剂、L-精氨酸(L-Arg)、多聚 ADP 核糖合成酶(PARS)抑制剂等应用在动物实验中取得了较好的治疗效果,并开始应用于脓毒性休

克的临床试验研究中^[1]。创伤性休克不同于脓毒性休克及单纯失血性休克^[4],创伤性休克后 NO 的合成及作用机制目前缺乏系统研究,存在不少争议。本实验中通过建立创伤性休克模型,观察 L-硝基精氨酸甲酯(L-NAME)、氨基胍(AG)、L-Arg 对大鼠血流动力学变化、组织氧分压、存活时间的影响,探讨创伤性休克后 NO 相关的有效治疗方法,为临床研究提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组:健康 SD 大鼠,雌雄不拘,体质量 280~300 g,由第一军医大学实验动物中心提供,随机分为休克对照组、L-NAME 组、AG 组、L-Arg 组,每组 16 只。

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(001048)

作者单位:510282 广州,第一军医大学珠江医院普外科(黄宗海,冯浩森,孙英刚,林洪武);全军休克微循环重点实验室(黄绪亮)

作者简介:黄宗海(1956-),男(汉族),福建省莆田人,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要研究方向为创伤性休克的基础与临床研究及大肠癌的基因治疗。

1.2 试剂和仪器:L-NAME 和 AG 为美国 Sigma 公司产品,L-Arg 为瑞士 Alexis 公司产品,其余试剂均为国产分析纯。血压换能器 P23 ID 为美国 Gould-Statham 公司产品,Gilson 生理记录仪为美国 Gilson 公司产品,MLS-3020 型高压灭菌器为日本 Sanyo 公司产品,BA110S 型电子分析天平为美国 Sartorius 公司产品。

1.3 实验方法:

1.3.1 创伤性休克模型的建立:采用股骨创伤法建立创伤性休克大鼠模型。SD 大鼠称重后腹腔注射质量分数为 13.3%的乌拉坦-质量分数为 0.5%的氯醛糖 0.65 ml/100 g 麻醉,右侧颈动、静脉插管记录血压变化,稳定 10 min 后,以 2 kg 铁轮自 30 cm 高处顺木槽自由落下,致大鼠双侧股骨中上段骨折,血压降至 60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)以下即为休克开始(15~20 min 内不休克者弃用),创面结扎止血,一侧股动脉插管,通过抽、输血,维持血压在 40 mm Hg,1.5 h 后予以复苏。大鼠失血量以总血量的 40%计算,回输抽得血液,以林格氏液补足失血量,再给予 1 倍失血量的林格氏液。拔管,缝合创口,完毕放回鼠笼。假手术组鼠仅进行麻醉和插管。上述过程均为无菌操作。

1.3.2 分组处理:对照组除回输抽得血外,只予林格氏液复苏;诸实验组除回输抽得血和林格氏液外,另外经静脉回输药液,药液量记入复苏液体总量。分别于复苏时经颈静脉输入 L-NAME 10 mg/kg、AG 100 mg/kg 和 L-Arg 100 mg/kg。每组 16 只大鼠中有 6 只用来测定组织氧分压;10 只予复苏后拔管缝合,放回笼内观察存活时间。

1.3.3 组织氧分压的测定:大鼠开腹后小心暴露肝脏和小肠,切开皮肤暴露前肢肌肉,测定前 15 min 经股静脉注入磷光探针生理盐水 20 mg/kg,测定时探头距组织表面 0.5 cm,每次测定取值 100 次,每次做 40 个扫描,氧分压取其均值。以上操作在避光条件下完成。各组分别于复苏后 1 h 测定休克模型的组织氧分压。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 10.0 处理系统,分别采用方差分析和 χ^2 检验对数据进行统计学分析, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 组织氧分压比较:L-NAME 组复苏后 1 h 肝脏和小肠间的组织氧分压与休克对照组相比无显著性差异,AG 组则明显升高($P<0.05$),L-Arg 组升高得更为显著($P<0.01$);而 3 组骨骼肌氧分压与

休克对照组比较均无显著性差异。见表 1。

表 1 各组大鼠复苏后 1 h 组织氧分压的变化($\bar{x}\pm s,n=6$)

Tab. 1 Changes of tissue oxygen partial pressure at 1 hour after resuscitation on traumatic shock($\bar{x}\pm s,n=6$) mm Hg				
组别	动物数(只)	小肠	肝脏	骨骼肌
休克对照组	6	15.31 $\pm$ 2.68	12.82 $\pm$ 2.34	26.70 $\pm$ 5.82
L-NAME 组	6	16.29 $\pm$ 4.42	14.19 $\pm$ 3.31	28.27 $\pm$ 6.55
AG 组	6	20.17 $\pm$ 3.13*	16.95 $\pm$ 2.57*	29.20 $\pm$ 2.66
L-Arg 组	6	22.42 $\pm$ 4.64**	19.38 $\pm$ 3.72**	30.57 $\pm$ 4.29

注:与休克对照组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.2 存活时间比较:与休克对照组平均存活时间(18.78 $\pm$ 4.64)h 相比较,L-NAME 组大鼠平均存活时间为(23.80 $\pm$ 9.09)h,无显著差异($P>0.05$);AG 组为(28.72 $\pm$ 6.25)h,L-Arg 组为(30.64 $\pm$ 8.77)h,存活时间都延长(P 均 <0.01)。与休克对照组大鼠 24 h 存活率 10%比较,L-NAME 组大鼠 24 h 存活率升至 40%,但无显著差异($P>0.05$),而 AG 组和 L-Arg 组 24 h 存活率均为 80%,都显著升高(P 均 <0.01)。见表 2。

表 2 各组大鼠存活时间和存活率的比较

Tab. 2 Comparison of survival time and 24-hour survival rate			
组别	动物数(只)	存活时间($\bar{x}\pm s,h$)	存活率(%)
休克对照组	10	18.78 $\pm$ 4.64	10
L-NAME 组	10	23.80 $\pm$ 9.09	40
AG 组	10	28.72 $\pm$ 6.25**	80*
L-Arg 组	10	30.64 $\pm$ 8.77**	80*

注:与休克对照组比较:** $P<0.01$

3 讨论

我们在前期的实验中发现^[5],大鼠创伤性休克过程中血清 $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ 水平无明显变化;而复苏后早期(1 h) $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ 水平显著下降;自复苏后 3 h 始,血清 $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ 水平开始显著升高,复苏后 6 h 血清 $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ 水平达峰值,至 24 h 仍维持于较高水平。复苏后早期 $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ 水平显著下降的原因可能与再灌注损伤^[6-8]及休克后缺血、缺氧导致内皮细胞内皮型一氧化氮合酶(eNOS)合成 NO 减少有关^[9],而复苏后血液稀释使血液粘稠度下降,导致血流对血管壁切应力下降,也可导致内皮源性 NO 合成减少^[10]。复苏后期,血清 $\text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ 水平的长时间升高,为诱导型一氧化氮合酶(iNOS)合成了大量 NO 所致。近年来大多学者认为 eNOS 合成的 NO 可调节血管紧张度和血管渗透性,抑制血小板、白细胞聚集、黏附,有助于维持正常的微循环功能,而休

克后期 iNOS 合成的大量 NO 与血管反应性降低^[1,2]、器官衰竭密切相关^[3]。

自从 NO 在休克病理生理过程中的重要作用被认识后,多种 NO 相关的治疗方法应用于休克动物,如 NOS 抑制剂、L-Arg 及 NO 供体类、NO 清除剂、PARS 抑制剂等,其主要治疗作用有:恢复血压,恢复血管对缩血管物质的反应性,减轻肾、肝等器官的损伤,提高存活率等。上述方法在脓毒性休克动物身上取得了较好的治疗效果,并已开始对脓毒性休克患者进行临床试验性治疗^[11],目前尚无失血性休克患者临床试验治疗的报道。另一方面,也有大量动物实验证实,抑制 NO 的合成无治疗作用或反而有害,如:心排血量下降、血管收缩减少器官血供、供氧下降、促炎细胞因子产生增多乃至增加死亡率等。究其原因,NO 本身的作用受合成的部位、时机及浓度等多种因素影响;不同动物种类休克的病理生理机制也有所不同,如休克时释放的细胞因子的种类就有所不同;治疗方法的不同如给药时机、剂量等的不同,效果也差别很大。因此,目前在与 NO 相关的一系列方法治疗休克的问题上存在许多争议,只有更加全面、深入认识 NO 的作用机制及一些疗法的作用机制,才能作出准确、合理的评价。

本实验结果表明,L-NAME 对休克大鼠组织氧分压无显著影响,AG 及 L-Arg 可显著提高复苏后 1 h 肝脏小肠的组织氧分压,其中 L-Arg 的作用更为显著;L-NAME 组创伤性休克大鼠存活时间、24 h 存活率较对照组无显著变化,而选择性 iNOS 抑制剂 AG 却显著延长了鼠存活时间,提高了 24 h 存活率。L-NAME 是一种非选择性 NOS 抑制剂,主要抑制 eNOS。目前关于休克后非选择性 NOS 抑制剂的应用尚有争议。Hua 等^[12]应用 L-NAME 治疗失血性休克大鼠,可减轻组织、器官损伤,阻止细菌移位,大鼠存活时间可延长至休克后 72 h(生理盐水组 4 h)。也有人认为休克后超氧阴离子增多,与 eNOS 合成的 NO 也可产生 ONOO⁻,具有毒性作用,在缺血-再灌注早期,应用非选择性 NOS 抑制剂应会取得更好的治疗效果^[13]。也有研究发现 L-NAME 可以加重损伤。Denizbasi 等^[14]在休克前应用 L-NAME,发现髓过氧化物酶活性增加,加重了休克后胃损伤。Gebhard 等^[15]发现休克后输注 L-NAME 可以加重肝脏损伤,L-NAME 导致动脉血压瞬间升高后又迅速恢复。本实验结果发现,L-NAME 对创伤性休克大鼠无治疗作用,而 AG 却显著延长了鼠的存活时间,提高了 24 h 存活率,

显示了对创伤性休克大鼠的保护作用,说明创伤性休克后抑制 iNOS 活性确有保护作用。近年来许多学者也认为 eNOS 合成的 NO 对于改善微循环至关重要,休克后内皮源性 NO 将合成减少^[16],因此,促进 eNOS 合成 NO,将有助于休克后微循环的改善,休克后也应尽量避免抑制 eNOS 活性。但目前尚无单纯抑制 iNOS 活性的抑制剂,因此应选择高选择性的 iNOS 抑制剂,可能会带来更好的治疗效果。

L-Arg 作为体内 NO 合成的惟一底物,近年来也被用来治疗失血性休克,其作用尚有争议。本实验结果表明,L-Arg 显著延长了大鼠的存活时间,提高了 24 h 存活率。L-Arg 的保护作用可能与下列因素有关:①促进 NO 合成,从而改善组织血供及抑制血小板聚集、白细胞浸润;②失血性休克使内源性 L-Arg 消耗^[17],激活精氨酸酶也可导致 L-Arg 代谢增多^[18,19],补充 L-Arg 有利于补充机体消耗,防止细胞功能紊乱;③休克后 L-Arg 浓度降低时,NOS 可合成 NO 及超氧阴离子,二者反应生成细胞毒性更高的 ONOO⁻,生理条件下则不存在类似情况,因此补充 L-Arg 可能抑制 ONOO⁻的生成^[13];④合成的 NO 可以影响 iNOS 基因的表达,具有负反馈作用,休克后应用少量 L-Arg 促进 NO 的合成,可能抑制 iNOS 基因的过度表达^[20];⑤L-Arg 还有助于恢复免疫功能,Angele 等^[21]认为,创伤失血后 L-Arg 通过降低血浆 IL-6 的水平及改善组织血供,可促进巨噬细胞的功能恢复,从而提高机体免疫力。创伤性休克后,iNOS 抑制剂 AG 通过抑制 NO 合成,对大鼠有保护作用,而 L-Arg 也使大鼠存活时间延长,但尚不清楚休克后补充 L-Arg 是否可引起 NO 的大量合成导致机体损伤。Roth^[22]认为,尽管 L-Arg 可以减轻肾、心、肝、脑及肌肉的缺血-再灌注损伤,但 iNOS 大量合成后,补充 L-Arg 可能会引起大量 NO 合成,导致机体器官损害加重,使休克病情恶化。此种情况是否确实存在,尚有待于我们进一步研究证实。

参考文献:

- 1 Kirkeboen K A, Strand O A. The role of nitric oxide in sepsis - an overview[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1999, 43 (3): 275 - 288.
- 2 Szabo C, Thiemeermann C. Invited opinion: role of nitric oxide in hemorrhagic, traumatic, and anaphylactic shock and thermal injury[J]. Shock, 1994, 2(2): 145 - 155.
- 3 Yao Y M, Bahrami S, Leichtfried G, et al. Significance of NO in hemorrhage - induced hemodynamic alterations, organ injury, and mortality in rats[J]. Am J Physiol, 1996, 270: H1616 - H1623.
- 4 Goris R J. Pathophysiology of shock in trauma[J]. Eur J Surg, 2000, 166: 100 - 111.
- 5 冯浩淼, 黄宗海, 黄绪亮, 等. 大鼠创伤性休克后血清一氧化氮的

- 动态变化及其机制[J]. 第一军医大学学报, 2002, 22(10): 891 - 894.
- 6 Hansen P R. Inflammatory alterations in the myocardial microcirculation[J]. J Mol Cell Cardiol, 1998, 30(12): 2555 - 2559.
- 7 Delonca J, Baiteaux V, Giraud T, *et al.* EDRF/NO and endothelial functions[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 1993, 86(11): 1617 - 1624.
- 8 Carden D L, Granger D N. Pathophysiology of ischaemia - reperfusion injury[J]. Pathology, 2000, 190(3): 255 - 266.
- 9 Wang Peng, Ba Z F, Chaudry I H. Endothelial cell dysfunction occurs very early following trauma - hemorrhage and persists despite fluid resuscitation[J]. Am J Physiol, 1993, 265(3 pt 2): 973 - 979.
- 10 赵克森, 金丽娟. 休克的细胞和分子基础[M]. 第 1 版. 北京: 科学出版社, 2002. 26 - 28.
- 11 黎君友, 胡森, 孙晓庆, 等. 创伤脓毒症早期病理生理过程的探讨[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(5): 291 - 294.
- 12 Hua T C, Mochhala S M. Role of nitric oxide in hemorrhagic shock - induced bacterial translocation[J]. J Surg Res, 2000, 83(2): 247 - 256.
- 13 Szabo C, Billiar T R. Novel roles of nitric oxide in hemorrhagic shock[J]. Shock, 1999, 12(1): 1 - 9.
- 14 Denizbasi A, Yegen C, Ozturk M, *et al.* Role of nitric oxide in gastric injury induced by hemorrhagic shock in rats[J]. Pharmacology, 2000, 61(2): 106 - 112.
- 15 Gebhard F, Nussler A K, Rosch M, *et al.* Early posttraumatic increase in production of nitric oxide in humans[J]. Shock, 1998, 10(4): 237 - 242.
- 16 刘少青, 姜佑三, 严博泉, 等. 一氧化氮酶在缺血预处理对大鼠肾脏缺血-再灌注损伤保护中的作用[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(4): 211 - 213.
- 17 Szabo C, Csaki C, Benyo Z, *et al.* Role of the L - arginine - nitric oxide pathway in the changes in cerebrovascular reactivity following hemorrhagic hypotension and retransfusion[J]. Circ Shock, 1992, 37(4): 307 - 316.
- 18 Ochoa J B, Bernard A C, Mistry S K, *et al.* Trauma increases extrahepatic arginase activity[J]. Surgery, 2000, 127(4): 419 - 426.
- 19 Tsuei B J, Bernard A C, Shane M D, *et al.* Surgery induces human mononuclear cell arginase I expression[J]. J Trauma, 2001, 51(3): 497 - 502.
- 20 Colasabnti M, Persichini T, Menegazzi M, *et al.* Induction of NO synthase mRNA expression; suppression by exogenous nitric oxide[J]. J Biol Chem, 1995, 270: 26731.
- 21 Angele M K, Smail N, Ayala A, *et al.* L - arginine; a unique amino acid for restoring the depressed macrophage functions after trauma - hemorrhage[J]. J Trauma, 1999, 46(1): 34 - 41.
- 22 Roth E. The impact of L - arginine - nitric oxide metabolism on ischemia/reperfusion injury[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 1998, 1(1): 97 - 99.

(收稿日期: 2003 - 08 - 10 修回日期: 2003 - 12 - 22)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

内皮素-1 和神经肽 Y 与内毒素诱导的健康志愿者补体活化及全身炎症反应之间的关系

脓毒症的病理过程包括血管内皮细胞和白细胞活化, 各种炎性介质如细胞因子、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、神经肽 Y(NPY)和补体因子释放, 而内毒素则可能是脓毒症时一系列机体反应的重要起动力因子。最近瑞典医生研究了健康人发生内毒素血症时血中 ET-1 和 NPY 的变化及其与补体活化、血流动力学和氧代谢指标改变的关系。研究选取 11 名健康志愿者, 先在动脉、静脉和肺动脉中放置导管动态监测血流动力学指标, 30 min 后静脉给予内毒素(E. Coli 4 ng/kg, LotG1), 每 1 h 都从肺动脉和动脉中抽血测定指标连续 4 h。结果显示, 体温从正常范围(36.7±0.7)℃到 3.5 h 的最高值(39.1±0.3)℃呈明显增高趋势($P<0.001$); 心排血量增加 100%, 体循环阻力减少 50%, 组织耗氧量和氧输送增加。提示补体系统中活化的 SC5b-9 增加, 而反映免疫反应性的 NPY 的活性无明显改变。结果表明, 内毒素引起的血管舒张及发热反应能激活补体系统, 增加循环 ET-1 的免疫活性, 产生中度的炎症反应。

孙丹编译自《Acta Anaesthesiol Scand》, 2004, 48(1): 74 - 81; 胡森审核

西利马林通过抑制白细胞介素-1 β 和前列腺素 E₂ 提高脓毒症小鼠的存活率

西利马林具有保肝和抗癌的作用是众所周知的。近年来, 西利马林的抗炎作用受到了越来越多的关注, 但它的作用机制还不太清楚。韩国的研究人员发现西利马林对脂多糖诱导的脓毒症小鼠具有保护作用。在小鼠脓毒症模型中, 用西利马林治疗, 能使小鼠存活率从 6% 提高到 38%。进一步研究发现, 西利马林的作用机制是其抗炎作用, 证实西利马林能抑制巨噬细胞产生的白细胞介素 1 β (IL-1 β)和前列腺素 E₂(PGE₂)。在分离出来的小鼠腹腔巨噬细胞和 RAW264.7 细胞中, 不同剂量的西利马林对脂多糖诱导产生的 IL-1 β 和 PGE₂ 的抑制表现出明显的量效关系。与其结果一致的是, 西利马林也能抑制用脂多糖刺激的 RAW264.7 细胞中 IL-1 β 和环氧化酶 2 的 mRNA 表达以及 DNA 结合核因子- κ B(NF- κ B)的能力。上述结果证明西利马林对脂多糖诱导的脓毒症小鼠具有保护作用, 其机制可能与西利马林对 IL-1 β 和 PGE₂ 等炎性介质的抑制作用有关。

孙丹编译自《Biochem Pharmacol》, 2004, 67(1): 175 - 181; 胡森审核

心脏外科手术时患者发生内毒素血症与术后并发症和预后的关系

以往的研究表明, 患者外科手术时发生内脏缺血所引发的内毒素血症是造成术后全身炎症反应和器官功能障碍的诱因之一。但患者术中血浆内毒素水平与术后并发症和不良预后的关系尚未见报道。美国哥伦比亚大学的研究人员通过检测 12 名心脏外科手术患者血浆内毒素水平及反映内脏缺血程度的胃黏膜 PCO₂, 研究它们与术后并发症及预后的关系。结果显示: 所有患者术后胃黏膜 PCO₂ 增加; 其中 9 名患者血浆内毒素水平升高; 血浆内毒素水平升高与胃黏膜 PCO₂ 和术后多器官功能障碍评分的增加显著相关。研究人员认为, 心脏外科手术时患者血浆内毒素水平升高、胃黏膜 PCO₂ 异常提示患者发生内毒素血症是由于术中肠道血流量减少所致, 并与术后器官功能障碍评分增加和预后不良有关。

姜小国编译自《Br J Anaesth》, 2004, 92(1): 131 - 133. 胡森审核