

## · 实验研究 ·

## 术后认知功能障碍小鼠 miR-146a 表达的变化

董瑞 许鑫 陆雅媛 杨茜 孙玲玲 陈畅 张宗泽 彭勉

**【摘要】 目的** 观察术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)小鼠术后血清、海马及前额叶皮质中 miR-146a 表达的变化。**方法** 雄性 C57BL/6 小鼠 50 只, 12~14 周龄, 体重 25~30 g, 采用随机数字表法将其分为两组: 对照组(C 组)和麻醉手术组(AS 组), 每组 25 只。AS 组在 2.1% 异氟醚吸入麻醉下行胫骨骨折开放复位内固定术, C 组不行麻醉和手术处理。于术前 24 h 及术后 6、12、24、48 h 每组分别取 3 只小鼠进行摘眼球取血, 处死后取海马和前额叶皮质, 采用 RT-PCR 法测小鼠血清、海马和前额叶皮质中 miR-146a 表达量。于术后第 1、3、7 天每组各取 10 只小鼠, 进行场景恐惧记忆实验和声音提示恐惧记忆实验, 记录僵直时间百分比。**结果** 与 C 组比较, AS 组场景恐惧记忆实验中僵直时间百分比明显降低( $P < 0.05$ ), 声音提示恐惧记忆实验中两组僵直时间百分比差异无统计学意义。在血清中, 与 C 组比较, 术后 6、12、24、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ ); 与术后 12 h 比较, 术后 6、24、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显降低( $P < 0.05$ )。在海马中, 与 C 组比较, 术后 6、12、24、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ ); 与术后 12 h 比较, 术后 6、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显降低( $P < 0.05$ )。在前额叶皮质中, 与 C 组比较, AS 组术后 24、48 h miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ ); 与术后 24 h 比较, 术后 48 h AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ )。**结论** POCD 小鼠血清、海马及前额叶皮质中 miR-146a 表达升高, miR-146a 表达量的变化可能与 POCD 的发病机制相关。

**【关键词】** miR-146a; 认知功能障碍; 炎症反应

**Changes of miR-146a expression in postoperative cognitive dysfunction mice** DONG Rui, XU Xin, LU Yayuan, YANG Xi, SUN Lingling, CHEN Chang, ZHANG Zongze, PENG Mian. Department of Anesthesiology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China  
Corresponding author: PENG Mian, Email: sophie\_pm@msn.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of miR-146a expression in serum, hippocampus and prefrontal cortex in postoperative cognitive dysfunction (POCD) mice. **Methods** Fifty healthy male C57BL/6 mice, aged 12-14 weeks, weighing 25-30 g, were randomly divided into two groups ( $n=25$  each) using a random number table; control group (group C) and anesthesia plus surgery group (group AS). Mice in group AS underwent open tibial fracture of the left hind paw with intramedullary fixation in aseptic conditions under general anesthesia with 2.1% isoflurane. Ten mice in each group received the fear conditioning test (FCT) on the 1, 3 and 7 days after anesthesia/surgery. The rest of mice were sacrificed 24 h before (baseline), and 6, 12, 24, 48 h after anesthesia/surgery, and then the serum, prefrontal cortex and hippocampus were collected or removed for detection of the expression of miR-146a using quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). **Results** Compared with group C, the percentage of freezing time in contextual FCT was significantly decreased ( $P < 0.05$ ) in group AS, while no significant change in freezing time percentage was found in tone-cued FCT. In serum, compared with group C, miR-146a expression at 6, 12, 24, 48 h after anesthesia/surgery was significantly up-regulated in group AS ( $P < 0.05$ ); and in group AS, the expression of miR-146a was significantly decreased 6, 24, 48 h as compared to that at 12 h after anesthesia/surgery ( $P < 0.05$ ). In hippocampus, compared with group C, miR-146a expression at 6, 12, 24, 48 h after surgery was significantly up-regulated in group AS ( $P < 0.05$ ); and in group AS, the expression of miR-146a at 6, 48 h after surgery was significantly decreased as compared to that at 12 h after anesthesia/surgery ( $P < 0.05$ ). In prefrontal cortex, compared with group C, miR-146a expression at 24, 48 h after surgery was significantly up-regulated in group AS ( $P < 0.05$ ); and

基金项目:国家自然科学基金(81371195);武汉市中青年医学骨干人才培养工程项目(2014 年)

作者单位:430071 武汉大学中南医院麻醉科

通信作者:彭勉, Email: sophie\_pm@msn.com

in group AS, the expression of miR-146a was significantly increased at 48 h as compared to that at 24 h after anesthesia/surgery ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of miR-146a in serum, hippocampus and prefrontal cortex in POCD mice was up-regulated, and changes of miR-146a expression may be related to the development of POCD.

**【Key words】** miR-146a; Cognitive dysfunction; Inflammation

微小核糖核酸(microRNA 或 miRNA)是一类长度约 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,成熟的 miRNA 主要通过其 3' UTR(非翻译区)进行完全或不完整的碱基互补配对结合,直接降解目标 mRNA 或在转录后阻断目标基因的翻译,从而调控基因表达。研究发现 miRNA 可通过调节靶蛋白的生成来参与术后认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)的发生发展过程<sup>[1]</sup>。miR-146a 分子属于 miR-146 家族成员之一,其可负反馈调节 Toll 样受体/核转录因子- $\kappa$ B(TLRs/NF- $\kappa$ B)通路起到缓解炎症的作用<sup>[2]</sup>。TLRs/NF- $\kappa$ B 介导的炎症信号通路在神经炎症反应中具有重要作用,并被证实参与 POCD 发病的病理生理机制<sup>[3]</sup>。因此,本研究拟探讨 POCD 小鼠术后早期血清、海马和前额叶皮质中 miR-146a 表达水平的变化,为 POCD 的发病机制研究提供新思路。

## 材料与方法

**实验动物与分组** 清洁级健康雄性 C57BL/6 小鼠 50 只,12~14 周龄,体重 25~30 g,购自湖北省实验动物研究中心[许可证号:SCXK(鄂)2015-0018]。采用随机数字表法将其分为两组:对照组(C 组)和麻醉+手术组(AS 组),每组 25 只,其中每组各随机抽出 10 只小鼠行行为学测试。

**POCD 模型建立** 将小鼠置于 20 cm×8 cm×8 cm 透明小动物麻醉箱内,麻醉箱放置于温毯上,维持箱内温度(37.0±0.5)℃。麻醉箱两壁分别设有进气口和出气口,进气口连接小动物气体麻醉机(Midmark 公司,美国),用于通入异氟醚(批号:204141201)和氧气,出气口连接气体监测仪(Drager 公司,德国),用于监测容器内异氟醚和 CO<sub>2</sub> 浓度。容器底部铺钠石灰,吸收麻醉过程中小鼠呼出的 CO<sub>2</sub>。参照文献[4]行小鼠右下肢胫骨骨折切开复位内固定术。AS 组小鼠麻醉诱导结束后将小鼠从麻醉箱中取出,采用鼻罩,予以 2.1% 异氟醚维持麻醉。备皮,2%利多卡因局麻后于胫骨侧方做纵行切口,长约 1 cm,分离胫骨附着处筋膜和肌肉,剥离骨膜,于胫骨粗隆水平处钻一小孔,

将 7 mm 长 22 G 静脉留置针针芯插入胫骨髓腔,于胫骨中下 1/3 处剪断骨质,局部给予少量庆大霉素,3-0 缝合线缝合切口,手术时长约 25 min。术后 2 d 每 6 小时在伤口处涂抹 1 次 EMLA 乳膏行术后镇痛。C 组小鼠不行麻醉及手术处理。

**RT-PCR 检测** 于术前 24 h 和术后 6、12、24、48 h 每组分别取 3 只小鼠,麻醉后眼球取血、海马和前额叶皮质。小鼠血液于 2 h 内低温离心取血清。使用 StepOne Real-Time PCR 仪(Life technologies 公司,美国)进行 PCR 反应,每个样品均作 3 个复孔,采用 First Strand cDNA Synthesis Kit 试剂盒(TOYOBO 公司,日本)进行逆转录后使用 SYBR® Premix Ex Taq 试剂盒(TaKaRa 公司,日本)检测各组样本的 miRNA。反应体系:10  $\mu$ l 2×SYBR® Premix Ex Taq、0.8  $\mu$ l 上游引物、0.8  $\mu$ l 通用下游引物、0.4  $\mu$ l 50×ROX Reference Dye 和 2  $\mu$ l cDNA,补充 dH<sub>2</sub>O 至 20  $\mu$ l。反应条件:95℃ 15 s,58℃ 20 s,72℃ 20 s,40 个循环。特异性引物见表 1。血清样本的检测以 5sRNA 为内参,海马和前额叶皮质样本以 U6 作为内参,采用 2<sup>- $\Delta\Delta$ CT</sup>方法计算 miR-146a 的相对表达量。

表 1 RT-qPCR 引物序列

| 名称       | 引物序列                              | 产物长度   |
|----------|-----------------------------------|--------|
| miR-146a | 上游: 5'-TGAGAACTGAATTC-CATGGGTT-3' | 58 bp  |
|          | 下游: 5'-GCGACGAGCAAAAA-GCTTGT-3'   |        |
| U6       | 上游: 5'-CTCGCTTCGGCAGCA-CA-3'      | 96 bp  |
|          | 下游: 5'-AACGCTTCACGAATT-TGCGT-3'   |        |
| 5sRNA    | 上游: 5'-GTCTACGGCCATACC-ACCCT-3'   | 119 bp |
|          | 下游: 5'-AGCCTACAGCACCCG-GTATT-3'   |        |

**条件恐惧实验** 参照文献[5]进行场景恐惧记忆实验和声音提示恐惧记忆实验。于术前 1 d 行条

件恐惧性实验训练,将小鼠置于实验箱中 2 min 后,予 70 dB 声音刺激 20 s,刺激结束后 25 s 施以 0.7 mA 的足底点击 2 s,重复 6 次,每次间隔时间为 60 s。于术后第 3 天和第 7 天进行场景恐惧记忆实验和声音提示恐惧记忆实验。场景恐惧记忆实验:将小鼠置于与训练阶段完全相同的实验箱中,不予任何刺激,记录 5 min 内僵直时间百分比;声音提示恐惧记忆实验:更换实验箱内壁纸,予 70 dB 声音刺激 20 s,记录 5 min 内僵直时间百分比。以上实验过程由 XR-XC404 SuperFcs 恐惧条件化实验分析系统追踪记录小鼠运动轨迹和僵直时间,并计算僵直时间百分比。

**统计分析** 采用 SPSS 21.0 统计软件分析。正态分布计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

与 C 组比较,AS 组场景恐惧记忆实验中僵直时间百分比明显降低( $P < 0.05$ ),两组声音提示恐惧记忆实验中僵直时间百分比差异无统计学意义(表 2)。

在血清中,与 C 组比较,术前 24 h AS 组 miR-146a 表达量差异无统计学意义,术后 6、12、24、48 h miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ );与术前 24 h 比较,术后各时点 AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ );与术后 12 h 比较,术后 6、24、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显降低( $P < 0.05$ )(图 1)。

在小鼠海马中,与 C 组比较,术后 6、12、24、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ );与术前 24 h 比较,术后各时点 AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ );与术后 12 h 比较,术后 6、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显降低( $P < 0.05$ )(图 2)。

在小鼠前额叶皮质中,与 C 组比较,AS 组术后 24、48 h miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ );与术前 24 h 比较,术后 6、12 h AS 组 miR-146a 表达量差异无统计学意义,术后 24、48 h AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ );与术后 24 h 比较,术后 48 h AS 组 miR-146a 表达量明显升高( $P < 0.05$ )(图 3)。

## 讨 论

研究表明,异氟醚麻醉+胫骨骨折开放复位内固定术可诱发小鼠 POCD,且单纯异氟醚麻醉也可引起小鼠海马损伤致 POCD<sup>[6]</sup>。由于在临床实践中麻醉和手术因素往往同时出现,因此,本研究并未设置异氟醚麻醉组,而是将异氟醚麻醉和胫骨骨折开放复位内固定术作为整体,视作同一处理因素,来观察其对小鼠 miR-146a 表达水平的影响。

研究表明,胫骨骨折手术构建的小鼠 POCD 模型中,海马等脑区 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎性介质的生化变化主要发生于术后 48 h 内<sup>[7]</sup>;而且,考虑到 miR-146a 可能是 IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎性介质上游调节因子,因此,本研究仅选择术后 6、12、24、48 h 这 4 个时点来观察 miR-146a 表达的变化。

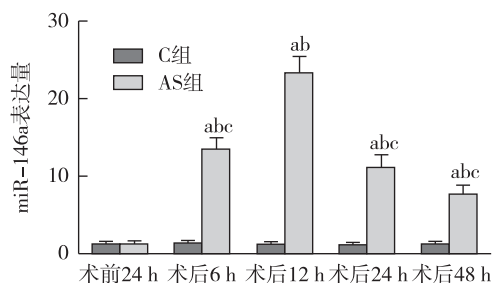
场景恐惧记忆与海马功能相关,声音提示恐惧记忆与杏仁核等脑区功能有关。本研究结果显示,异氟醚麻醉下行胫骨骨折开放复位内固定术可使 AS 组小鼠在场景恐惧记忆实验中僵直时间百分比降低,提示海马依赖性记忆受损,POCD 模型建立成功;而声音提示恐惧记忆实验表明非海马依赖性记忆未受明显影响<sup>[8]</sup>。

急性外周炎症刺激(如手术应激)可以激活免疫应答,导致炎症级联反应<sup>[9]</sup>,释放大炎症细胞因子和介质,炎症介质可通过受损的血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)等途径导致中枢神经炎症反应,从而诱发 POCD<sup>[10, 11]</sup>。TLRs/NF- $\kappa$ B 信号通路在上述外周和中枢炎症反应中发挥重要作用

表 2 两组小鼠不同时点僵直时间百分比的比较(%,  $\bar{x} \pm s$ )

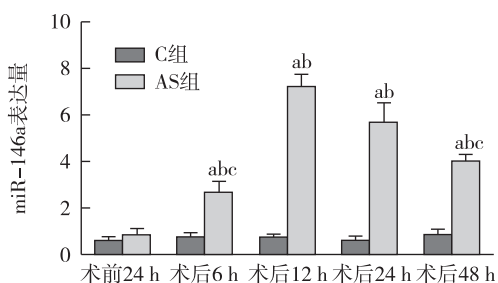
| 实验类型  | 组别   | 只数 | 术后第 1 天               | 术后第 3 天               | 术后第 7 天               |
|-------|------|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 场景恐惧  | C 组  | 10 | 61.5±4.5              | 58.1±3.3              | 52.2±2.7              |
| 记忆实验  | AS 组 | 10 | 44.2±3.9 <sup>a</sup> | 40.1±3.9 <sup>a</sup> | 38.7±4.6 <sup>a</sup> |
| 声音提示恐 | C 组  | 10 | 59.0±4.4              | 50.9±4.3              | 44.1±4.8              |
| 惧记忆实验 | AS 组 | 10 | 58.4±4.8              | 49.5±3.5              | 42.3±4.9              |

注:与 C 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$



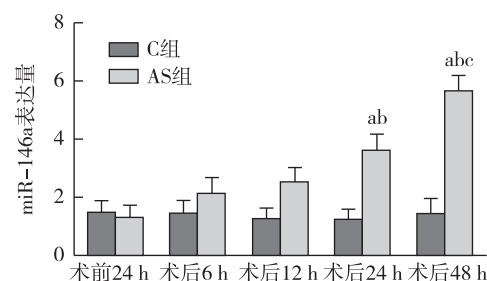
注:与 C 组比较,  $^aP<0.05$ ;与术前 24 h 比较,  $^bP<0.05$ ;与术后 12 h 比较,  $^cP<0.05$

图 1 两组小鼠不同时点血清 miR-146a 表达量的比较



注:与 C 组比较,  $^aP<0.05$ ;与术前 24 h 比较,  $^bP<0.05$ ;与术后 12 h 比较,  $^cP<0.05$

图 2 两组小鼠不同时点海马 miR-146a 表达量的比较



注:与 C 组比较,  $^aP<0.05$ ;与术前 24 h 比较,  $^bP<0.05$ ;与术后 24 h 比较,  $^cP<0.05$

图 3 两组小鼠不同时点前额叶皮质中 miR-146a 表达量的比较

用<sup>[12]</sup>。miR-146a 可能通过调节 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号通路参与 POCD 的发生发展。首先, NF- $\kappa$ B 激活可增加 miR-146a 的表达;其次, miR-146a 可以抑制 NF- $\kappa$ B 上游的两个重要接头蛋白编码基因:白细胞介素-1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK1) 和肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 的表达<sup>[13]</sup>。因此,炎症反应中 NF- $\kappa$ B 激活导致 miR-146a 表达,而上调的 miR-146a 可抑制 IRAK1 和 TRAF6,负反馈调节 TLRs/NF- $\kappa$ B 通

路,从而抑制炎症反应。此外,也有研究报道 miR-146a 可通过抑制炎症反应阻遏蛋白补体 H 的生成,加重脑内炎症反应<sup>[14]</sup>。

miRNA 本身不能通过 BBB<sup>[15]</sup>,但可以外泌体的形式通过 BBB<sup>[16]</sup>,尤其是在 BBB 功能受损、通透性升高时;Balusu 等<sup>[17]</sup>最近报道了一种新的血脑信息交换的途径——血脑积液屏障 (blood-CSF barrier, BCSFB)。外周炎症信号可刺激构成 BCSFB 的脉络丛上皮细胞分泌释放含有 miRNA 的囊泡,并进入大脑参与炎症反应。因此,术后 12 h miR-146a 表达量在血清和海马中均明显升高,一方面可能是由于血清中的 miR-146a 通过受损的 BBB 进入脑区,另一方面,可能与外周炎症信号与 BCSFB 的相互作用有关。另外,本研究发现 miR-146a 在小鼠术后海马、前额叶皮质中的表达变化存在时间差异可能与 miRNA 表达的组织特异性有关。

综上所述,POCD 小鼠术后血清、海马、前额叶皮质中 miR-146a 存在差异表达,miR-146a 表达升高可能与 POCD 的发病机制有关。

## 参 考 文 献

- [1] Yu X, Liu S, Li J, et al. MicroRNA-572 improves early postoperative cognitive dysfunction by down-regulating neural cell adhesion molecule 1. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118511.
- [2] Li K, Ching D, Luk FS, et al. Apolipoprotein E enhances microRNA-146a in monocytes and macrophages to suppress nuclear factor-kappaB-driven inflammation and atherosclerosis. *Circ Res*, 2015, 117(1): e1-e11.
- [3] Zhang J, Jiang W, Zuo Z. Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates surgery-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction possibly via inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B. *Neuroscience*, 2014, 261: 1-10.
- [4] Harry LE, Sandison A, Paleolog EM, et al. Comparison of the healing of open tibial fractures covered with either muscle or fasciocutaneous tissue in a murine model. *J Orthop Res*, 2008, 26(9): 1238-1244.
- [5] Vizcaychipi MP, Xu L, Barreto GE, et al. Heat shock protein 72 overexpression prevents early postoperative memory decline after orthopedic surgery under general anesthesia in mice. *Anesthesiology*, 2011, 114(4): 891-900.
- [6] Liu J, Wang P, Zhang X, et al. Effects of different concentration and duration time of isoflurane on acute and long-term neurocognitive function of young adult C57BL/6 mouse. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(9): 5828-5836.
- [7] Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*, 2010, 68(3): 360-368.



- [8] 贾敏, 刘文学, 杨娇娇, 等. 术后认知功能障碍老年小鼠海马内组蛋白乙酰化含量的变化. 临床麻醉学杂志, 2014, 30(10): 1018-1021.
- [9] Spiegel DR, Chen V. A case of postoperative cognitive decline, with a highly elevated C-reactive protein, status post left ventricular assist device insertion: a review of the neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Innov Clin Neurosci*, 2012, 9(1): 35-41.
- [10] Dong Y, Xu Z, Huang L, et al. Peripheral surgical wounding may induce cognitive impairment through interleukin-6-dependent mechanisms in aged mice. *Medical Gas Res*, 2016, 6(4): 180-186.
- [11] 余晖, 张宗泽, 王焱林, 等. 腹腔肿瘤患者行细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗后早期认知功能的影响因素分析. 临床麻醉学杂志, 2016, 32(7): 638-641.
- [12] Lu SM, Gui B, Dong HQ, et al. Prophylactic lithium alleviates splenectomy-induced cognitive dysfunction possibly by inhibiting hippocampal TLR4 activation in aged rats. *Brain Res Bull*, 2015, 114: 31-41.
- [13] Chen Y, Zeng Z, Shen X, et al. MicroRNA-146a-5p negatively regulates pro-inflammatory cytokine secretion and c ell activation in lipopolysaccharide stimulated human hepatic stellate cells through inhibition of toll-like receptor 4 signaling pathways. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): E1076.
- [14] Lukiw WJ, Zhao Y, Cui JG. An NF-kappaB-sensitive micro RNA-146a-mediated inflammatory circuit in Alzheimer disease and in stressed human brain cells. *J Biol Chem*, 2008, 283(46): 31315-31322.
- [15] Burgos KL, Javaherian A, Bompreszi R, et al. Identification of extracellular miRNA in human cerebrospinal fluid by next-generation sequencing. *Rna*, 2013, 19(5): 712-722.
- [16] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol*, 2011, 29(4): 341-345.
- [17] Balusu S, Van Wonterghem E, De Rycke R, et al. Identification of a novel mechanism of blood-brain communication during peripheral inflammation via choroid plexus-derived extracellular vesicles. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(10): 1162-1183.

(收稿日期: 2016-11-30)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《临床麻醉学杂志》可直接使用缩略语的词汇

美国麻醉医师学会(ASA)

酶联免疫吸附试验(ELISA)

 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)

效应室靶浓度(Ce)

血红蛋白(Hb)

收缩压(SBP)

红细胞计数(RBC)

平均动脉压(MAP)

心肺转流(CPB)

潮气量( $V_T$ )

患者自控硬膜外镇痛(PCEA)

动脉血二氧化碳分压( $P_aCO_2$ )

间歇正压通气(IPPV)

静脉血二氧化碳分压( $P_vCO_2$ )

听觉诱发电位指数(AAD)

四个成串刺激(TOF)

丙氨酸氨基转移酶(ALT)

磁共振成像(MRI)

伊红染色(HE)

聚合酶链反应(PCR)

N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)

血浆靶浓度( $C_p$ )

肿瘤坏死因子(TNF)

血压(BP)

红细胞压积(Hct)

心率与收缩压乘积(RPP)

体重指数(BMI)

脉搏血氧饱和度( $SpO_2$ )

患者自控静脉镇痛(PCIA)

呼气末二氧化碳分压( $P_{ET}CO_2$ )

呼气末正压(PEEP)

静脉血氧分压( $P_vO_2$ )

脑电双频指数(BIS)

重症监护病房(ICU)

天门冬氨酸氨基转移酶(AST)

警觉/镇静状态评定(OAA/S)

羟乙基淀粉(HES)

术后认知功能障碍(POCD)

美国纽约心脏病协会(NYHA)

吸入氧浓度( $FiO_2$ )

白细胞介素(IL)

心率(HR)

血小板(Plt)

舒张压(DBP)

白细胞计数(WBC)

中心静脉压(CVP)

靶控输注(TCI)

呼吸频率(RR)

患者自控镇痛(PCA)

动脉血氧分压( $P_aO_2$ )

最低肺泡有效浓度(MAC)

视觉模拟评分法(VAS)

麻醉后恢复室(PACU)

心电图(ECG)

核因子(NF)

计算机断层扫描(CT)

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)