

奥拉西坦联合银杏叶提取物治疗急性脑出血疗效分析及其对血清炎性因子的影响

马进海 汪涛

【摘要】 目的 探讨奥拉西坦联合银杏叶提取物治疗急性脑出血的有效性和安全性,以及对血清炎性因子表达变化的影响。**方法** 纳入 2016 年 6 月至 2018 年 1 月诊断明确的急性脑出血病例 210 例,采用随机区组设计法分为单纯奥拉西坦治疗组(奥拉西坦治疗组)和奥拉西坦联合银杏叶提取物治疗组(联合治疗组),分别评价两种治疗方案疗效,定量分析治疗前后脑水肿量和脑血肿量变化,并通过美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价治疗前后神经功能、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)和日常生活活动力量表(ADL)评价治疗前后认知功能和日常生活活动能力,监测治疗前后氧化应激指标和血清炎性因子表达变化,记录药物不良反应。**结果** 经两种方案治疗后,脑水肿量和脑血肿量减少(均 $P = 0.000$),NIHSS 评分减少、MoCA 和 ADL 评分增加(均 $P = 0.000$),氧化应激指标超氧化物歧化酶水平升高、丙二醛和一氧化氮水平降低(均 $P = 0.000$),血清炎性因子白细胞介素-8 和细胞间黏附分子-1 水平降低、脑钠肽水平升高(均 $P = 0.000$);两种治疗方案比较,联合治疗组优于奥拉西坦治疗组(均 $P = 0.000$)。联合治疗组总有效率高于奥拉西坦治疗组[92.38%(97/105)对 80.95%(85/105); $\chi^2 = 5.934, P = 0.015$]、药物不良反应发生率低于奥拉西坦治疗组[8.57%(9/105)对 19.05%(20/105); $\chi^2 = 4.841, P = 0.028$]。**结论** 奥拉西坦联合银杏叶提取物可有效减少急性脑出血患者脑水肿量和脑血肿量,从而改善神经功能、提高认知功能和日常生活活动能力,且疗效和安全性良好,具有临床应用价值。

【关键词】 脑出血; 吡咯烷类; 银杏; 植物提取物; 氧化性应激; 细胞因子类

Therapeutic effect of oxiracetam combined with Ginkgo biloba extract on acute cerebral hemorrhage and its effect on serum inflammatory factors

MA Jin-hai, WANG Tao

Department of Neurosurgery, Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810001, Qinghai, China

Corresponding author: MA Jin-hai (Email: mjhmjh4520@qq.com)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of oxiracetam combined with Ginkgo biloba leaf extract in the treatment of acute cerebral hemorrhage and the effect of oxiracetam on the expression of serum inflammatory factors. **Methods** A total of 210 cases of acute cerebral hemorrhage diagnosed definitely from June 2016 to January 2018 were included. Patients were divided into two groups by randomized block design method: simple oxiracetam treatment group (oxiracetam treatment group) and oxiracetam combined with Ginkgo biloba leaf extract treatment group (combined treatment group). The curative effect of the two treatment schemes were evaluated, and quantitative analysis was made on the changes of brain edema and cerebral hematoma. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Montreal Cognitive Rating Scale (MoCA), and Activity of Daily Living Capacity Scale (ADL) were used to evaluate neurological function, cognitive function, and activities of daily living of patients. The changes of oxidative stress index and serum inflammatory factor expression before and after treatment were monitored, and adverse drug reactions were recorded. **Results** After treatment with the two regimens, brain edema and hematoma were decreased (all $P = 0.000$), NIHSS score was decreased, MoCA and ADL score were increased (all $P = 0.000$), superoxide dismutase (SOD) level was increased, malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) level were decreased (all $P = 0.000$), serum inflammatory factors interleukin-8 (IL-8) and intercellular adhesion molecular-1 (ICAM-1) level were decreased, and B-type natriuretic peptide (BNP)

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.08.009

作者单位: 810001 西宁, 青海大学附属医院神经外科

通讯作者: 马进海, Email: mjhmjh4520@qq.com

level was increased (all $P = 0.000$). The total effective rate of the combined treatment group was higher than that of the oxiracetam treatment group [92.38% (97/105) vs. 80.95% (85/105); $\chi^2 = 5.934$, $P = 0.015$]. The incidence of adverse drug reactions of the combined treatment group was lower than that of the oxiracetam treatment group [8.57% (9/105) vs. 19.05% (20/105); $\chi^2 = 4.841$, $P = 0.028$]. **Conclusions** Oxiracetam combined with Ginkgo biloba leaf extract can effectively reduce the amount of brain edema and cerebral hemorrhage in patients with acute cerebral hemorrhage, thereby improving nerve function, cognitive function and activities of daily living. It has good efficacy and safety. Therefore, it is valuable for clinical application.

[Key words] Cerebral hemorrhage; Pyrrolidines; Ginkgo biloba; Plant extracts; Oxidative stress; Cytokines

Conflicts of interest: none declared

脑出血为临床常见急性脑血管病,系非创伤性脑实质血管破裂所致,对患者神经功能和运动功能均有损害,病残率和病死率较高^[1]。治疗原则以内科保守治疗为主,包括止血、降低颅内压、预防并发症及康复治疗等措施,但一直缺乏有效的特异性治疗方法。奥拉西坦为一种新型神经营养药,是L型谷氨酸受体(GluR)的正性调节因子,通过血-脑屏障对特异性中枢神经通路发挥刺激作用,进而促进磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺的合成,激活腺苷酸激酶以增加脑缺血时大脑对氧和葡萄糖的利用,改善神经细胞的能量代谢和修复受损神经细胞的可塑性,从而提高患者学习和记忆能力^[2]。银杏叶提取物具有改善脑血流动力学、促进脑血流量(CBF)、清除氧自由基、保护神经细胞之功效,主要用于冠状动脉粥样硬化性心肌梗死的治疗^[3]。目前尚无研究证实神经保护药对脑出血后的神经功能恢复有益,为此本研究采用奥拉西坦联合银杏叶提取物治疗急性脑出血患者,以观察这两种药物对神经功能的改善作用,同时监测脑出血后血清炎症因子表达变化,探讨神经保护药对脑出血后神经功能的保护作用。

对象与方法

一、观察对象

1. 纳入标准 (1)脑出血诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》^[4]标准,并经头部CT和(或)MRI检查所证实。(2)发病至入院时间 < 24 h。(3)出血量 ≤ 30 ml。(4)入院时 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分 > 8 分。(5)本研究经青海大学附属医院道德伦理委员会审核批准,患者及其家属对研究项目知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)出血量 > 30 ml 需行外科手术治疗。(2)中至重度昏迷(GCS 评分 ≤ 8 分)或脑疝形

成。(3)合并失语症。(4)合并严重心、肺、肝、肾等重要脏器疾病,以及严重感染性或代谢性疾病、精神病、恶性肿瘤或对奥拉西坦和银杏叶提取物过敏。

3. 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2018 年 1 月经青海大学附属医院神经外科确诊并住院治疗的急性脑出血患者共 210 例,男性 112 例,女性 98 例;年龄 63 ~ 81 岁,平均(76.78 \pm 4.83)岁;发病至入院时间 0.27 ~ 21.46 h,平均(5.96 \pm 1.18)h;入院时 GCS 评分 8 ~ 14 分,平均(10.57 \pm 2.36)分。其中,既往病史中高血压 86 例(40.95%)、冠心病 71 例(33.81%)、糖尿病 65 例(30.95%)、高脂血症 59 例(28.09%)。患者入院 2 h 内的头部 CT 和(或)MRI 检查显示出血部位分别位于基底节区(78 例占 37.14%)、小脑(55 例占 26.19%)、脑叶(43 例占 20.48%)和脑干(34 例占 16.19%);出血量 14.18 ~ 25.26 ml,平均(21.45 \pm 1.58)ml。采用随机区组设计法随机分为奥拉西坦联合银杏叶提取物组(联合治疗组)和单纯奥拉西坦治疗组(奥拉西坦治疗组),每组各 105 例患者,两组一般资料比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1),具有可比性。

二、研究方法

1. 药物治疗 患者入院后均常规予脱水降低颅内压、抗血小板聚集、神经保护、降压、控制血糖、调节水电解质平衡等对症治疗,奥拉西坦治疗组在此基础上予以奥拉西坦氯化钠注射液(规格:1 g/5 ml,哈尔滨三联药业股份有限公司)6 g 加入 250 ml 生理盐水中静脉滴注(1 次/d),连续治疗 14 d;联合治疗组在此基础上联合应用奥拉西坦氯化钠注射液 6 g 加入 250 ml 生理盐水中以及银杏叶提取物注射液(规格:17.50 mg/5 ml,悦康药业集团有限公司)17.50 mg 加入 500 ml 生理盐水中静脉滴注(1 次/d),连续治疗 14 d。

表 1 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者一般资料的比较**Table 1.** Comparison of general data between 2 groups

项目	奥拉西坦治疗组 (N=105)	联合治疗组 (N=105)	χ^2 或 <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]			0.077	0.782
男性	57(54.29)	55(52.38)		
女性	48(45.71)	50(47.62)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	77.12 ± 4.63	76.54 ± 4.92	0.879	0.380
病程($\bar{x} \pm s$, h)	5.84 ± 1.16	6.15 ± 1.37	1.769	0.078
GCS($\bar{x} \pm s$, 评分)	10.41 ± 2.13	10.71 ± 2.74	1.033	0.303
高血压[例(%)]	42(40.00)	44(41.90)	0.079	0.779
冠心病[例(%)]	36(34.29)	35(33.33)	0.021	0.884
糖尿病[例(%)]	33(31.43)	32(30.48)	0.022	0.881
高脂血症[例(%)]	30(28.57)	29(27.62)	0.024	0.878
出血部位[例(%)]			0.356	0.949
基底节区	38(36.19)	40(38.10)		
小脑	29(27.62)	26(24.76)		
脑叶	22(20.95)	21(20.00)		
脑干	16(15.24)	18(17.14)		
出血量($\bar{x} \pm s$, ml)	21.54 ± 1.62	21.57 ± 1.69	0.131	0.896

Two-independent-sample *t* test for comparison of age, duration, GCS and bleeding volume, and χ^2 test for comparison of others, 年龄、病程、GCS 评分、出血量的比较采用两独立样本的 *t* 检验, 其余各项的比较采用 χ^2 检验。GCS, Glasgow Coma Scale, Glasgow 昏迷量表

2. 观察指标 所有患者均于入院 7 天内和治疗第 14 天时进行脑水肿量和脑血肿量、氧化应激指标和血清炎性因子测定, 及神经功能、认知功能和日常生活活动能力评价, 并于治疗第 14 天时进行疗效评价和药物安全性评价。(1) 疗效评价: 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》^[5], 可以分为痊愈(临床症状完全消失, 神经功能缺损评分减少 $\geq 91\%$, 生活自理)、显效(临床症状明显好转, 神经功能缺损评分减少 46%~90%, 生活自理)、有效(临床症状有一定好转, 神经功能缺损评分减少 18%~45%, 部分生活自理)和无效(临床症状无改善甚至加重, 完全不能生活自理)共 4 级; 总有效率(%) = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。(2) 脑水肿量和脑血肿量的计算: 根据 CT 所见采用多田公式[体积(cm^3) = $\pi \times$ 长(cm) \times 宽(cm) \times 层厚(cm) / 6] 计算总占位体积和脑血肿体积(脑水肿体积 = 总占位体积 - 脑血肿体积), 采用 Image Pro Plus 图像分析系统定量分析脑水肿量和脑血肿量。(3) 神经功能评价: 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[6]评价患者的神经功能缺损

程度, 主要包括意识(0~7分)、凝视(0~2分)、视野(0~3分)、面瘫(0~3分)、上肢肌力(0~9分)、下肢肌力(0~9分)、共济失调(0~9分)、感觉(0~2分)、语言(0~3分)、构音障碍(0~9分)、忽视(0~2分)共 11 项内容, 总评分为 42 分。其中, 评分 ≤ 15 分, 轻度神经功能缺损; 16~30 分, 中度神经功能缺损; 31~42 分, 重度神经功能缺损。(4) 认知功能评价: 采用蒙特利尔认知评价量表(MoCA)^[7]评价认知功能, 包括注意力与集中力(0~6分)、命名(0~3分)、言语功能(0~3分)、记忆力(不计分)、抽象思维(0~2分)、延迟回忆(0~5分)、定向力(0~6分)、视空间执行功能(0~5分)共 8 项内容, 总评分为 30 分; 评分 ≥ 26 分为认知功能正常。(5) 日常生活活动能力评价: 采用日常生活活动能力量表(ADL)^[8]评价日常生活活动能力, 包括大便、小便、修饰、如厕、进食、转移、活动、穿衣、上下楼梯、洗澡共 10 项内容, 每项评分 0~10 分, 总评分 100 分, 评分越高、日常生活活动能力越佳。(6) 氧化应激指标检测: 于清晨空腹采集肘静脉血 5 ml, 分别以水溶性四唑氮法测定超氧化物歧化酶(SOD)、硫代巴比妥酸(TBA)法测定丙二醛(MDA)、硝酸还原酶法测定一氧化氮(NO), 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所。(7) 血清炎性因子检测: 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定白细胞介素-8(IL-8)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1), 检测试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; 化学发光免疫分析(CIA)测定脑钠肽(BNP), 检测试剂盒购自美国 AXSYM 公司。(8) 药物安全性评价: 分别记录治疗过程中出现的恶心呕吐、头晕、腹泻、过敏反应等药物不良反应发生率[不良反应发生率(%) = 发生不良反应例数 / 总例数 $\times 100\%$]。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用 χ^2 检验; 呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 行两独立样本的 *t* 检验; 两组患者治疗前后脑水肿量和脑血肿量, NIHSS、MoCA 和 ADL 评分, 氧化应激指标, 炎性因子的比较采用前后测量设计的方差分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

奥拉西坦治疗组痊愈 4 例(3.81%)、显效 33 例(31.43%)、有效 48 例(45.71%)、无效 20 例

(19.05%), 总有效率 80.95% (85/105); 联合治疗组痊愈 13 例 (12.38%)、显效 64 例 (60.95%)、有效 20 例 (19.05%)、无效 8 例 (7.62%), 总有效率为 92.38% (97/105)。两组疗效比较, 联合治疗组总有效率高与奥拉西坦组且差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.934$, $P = 0.015$)。

与治疗前相比, 经上述两种方案治疗后脑水肿量 ($P = 0.000$) 和脑血肿量 ($P = 0.000$) 均有不同程度下降, 而且, NIHSS 评分减少 ($P = 0.000$)、MoCA ($P = 0.000$) 和 ADL ($P = 0.000$) 评分增加, 血清氧化应激指标 SOD 水平升高 ($P = 0.000$)、MDA ($P = 0.000$) 和 NO ($P = 0.000$) 水平降低, 血清炎症因子 IL-8 ($P = 0.000$) 和 ICAM-1 ($P = 0.000$) 水平降低、BNP 水平升高 ($P = 0.000$), 治疗前后差异均有统计学意义; 与奥拉西坦治疗组相比, 联合治疗组患者脑水肿量 ($P = 0.000$) 和脑血肿量 ($P = 0.000$) 下降, NIHSS 评分减少 ($P = 0.000$)、MoCA ($P = 0.000$) 和 ADL ($P = 0.000$) 评分增加, 血清氧化应激指标 SOD 水平升高 ($P = 0.000$)、MDA ($P = 0.000$) 和 NO ($P = 0.000$) 水平降低, 血清炎症因子 IL-8 ($P = 0.000$) 和 ICAM-1 ($P = 0.000$) 水平降低、BNP 水平升高 ($P = 0.000$), 组间差异亦有统计学意义 (表 2 ~ 15)。

基底节位于双侧丘脑外侧, 与大脑皮质和小脑共同协同调节运动功能, 并与言语功能密切相关, 基底节区出血可引起额叶和顶叶皮质下引流不畅, 内囊相关神经传导纤维受损, 使大脑皮质下前电路神经元突发性异常放电, 导致运动、感觉、精神或自主神经功能障碍。因此, 基底节区出血后患者认知功能和神经功能障碍十分明显, 在脑出血中极具代表性。鉴于此, 本研究对 78 例 (37.14%) 基底节区出血患者药物治疗前后的神经功能、认知功能和日常生活活动能力进行评价, 结果显示, 经上述两种方案治疗后基底节区出血患者 NIHSS 评分减少 ($P = 0.000$), MoCA ($P = 0.000$) 和 ADL ($P = 0.000$) 评分增加; 尤以联合治疗组患者各种功能改善更佳, 并优于奥拉西坦治疗组 (均 $P = 0.000$, 表 16 ~ 19)。

两组患者在治疗过程中均出现不同程度的恶心呕吐、头晕、腹泻或药物过敏等不良反应, 但联合治疗组患者不良反应发生率低于奥拉西坦治疗组, 且差异具有统计学意义 ($P = 0.028$, 表 20)。

讨 论

急性脑出血是各种血管性原因造成的血液循

环突然性障碍性疾病, 是神经科的常见重症疾病之一, 具有高发病率、高病残率、高病死率等特点, 引起急性脑出血的常见病因主要有高血压、脑血管淀粉样变性、动脉粥样硬化及颅内血管异常等。急性脑出血可由于局部脑组织出血性膨胀, 产生占位效应, 压迫周围微血管缺血造成脑组织缺血缺氧而发生继发性病理改变, 血液分解产物及炎症因子等作用可引起周围脑组织水肿、变性乃至坏死, 因此对于急性脑出血早期应遵循个体化治疗。明确诊断后及时采取有效措施进行合理治疗是改善患者预后的关键, 包括外科手术治疗和内科保守治疗。对于大脑浅表部位出血, 幕上出血量 > 30 ml 或幕下出血量 > 10 ml, 意识障碍逐渐加重, 以及入院时即有中度意识障碍的患者, 应优先采取外科手术治疗, 其目的在于清除血肿, 降低颅内压, 使受压的神经功能最大限度恢复, 从而降低病死率和病残率, 故手术时机和适应证均影响外科手术疗效。而积极探索急性脑出血的内科保守治疗方案亦具有重要的临床意义。急性脑出血后, 一方面血肿直接压迫周围正常脑组织引起继发性脑损伤, 另一方面血肿周围组织水肿使脑血流量降低亦可引起继发性脑损伤, 尤其是后一种情况, 是继发性脑损伤的主要原因^[9]。治疗原则以止血、降低颅内压、预防并发症等内科保守治疗为主要措施。

奥拉西坦属 γ -氨基丁酸 (GABA) 衍生物, 相对分子质量较小, 易透过血-脑屏障激活中枢胆碱能系统, 通过增加脑组织磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺合成、ATP 生成和转运, 以及 ATP/ADP 比值, 促进蛋白质和核酸的合成; 并可激活糖酵解途径, 增加葡萄糖利用率, 促进脑组织能量代谢; 尚可增强谷氨酸受体的代谢, 增加突触后电位时限和波幅, 从而提高患者定向力、记忆力和学习能力等认知功能和日常生活活动能力; 同时具有促进脑组织功能重建的功效^[10]。此外, 该药在治疗过程中对神经系统、心血管系统、呼吸系统等无明显不良影响^[11]。银杏叶提取物的重要活性成分为黄酮苷类和萜类等, 清除氧自由基、减少神经元胞膜脂质过氧化、保护突触对神经递质的摄取能力、防止神经元凋亡是其主要作用机制; 而且, 可降低血液黏稠度、改善微循环、增加脑血流量^[12]。动物实验显示, 银杏叶提取物具有改善大鼠脑出血后神经功能的作用, 推测是通过促进神经元线粒体功能恢复、改善脑组织能量代谢、减轻脑水肿而发挥神经保护作用^[13]。

表 2 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后脑水肿量和脑血肿量的比较($\bar{x} \pm s, ml$)

Table 2. Comparison of cerebral edema and hematoma before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s, ml$)

组别	例数	脑水肿量		脑血肿量	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	20.38 ± 4.27	13.37 ± 2.45	22.91 ± 3.14	15.94 ± 2.06
联合治疗组	105	20.14 ± 4.16	9.03 ± 1.35	22.58 ± 3.26	10.36 ± 1.47

表 3 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后脑水肿量和脑血肿量的前后测量设计的方差分析表

Table 3. Comparison of analysis of variance in measurement design of the cerebral edema and hematoma before and after treatment between 2 groups

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值	变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
脑水肿量						脑血肿量					
处理因素	1444.273	1	1444.273	157.388	0.000	处理因素	1827.555	1	1827.555	196.824	0.000
测量时间	7271.266	1	7271.266	792.377	0.000	测量时间	9652.646	1	9652.646	1039.568	0.000
处理因素 × 测量时间	1147.382	1	1147.382	125.035	0.000	处理因素 × 测量时间	1391.597	1	1391.597	149.872	0.000
组间误差	16685.974	1	16685.974			组间误差	19691.766	1	19691.766		
组内误差	3817.433	416	9.177			组内误差	3862.663	416	9.285		

表 4 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后 NIHSS 评分的比较($\bar{x} \pm s, 评分$)

Table 4. Comparison of pre - and post - treatment NIHSS score between 2 groups ($\bar{x} \pm s, score$)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	24.79 ± 5.18	18.56 ± 4.25
联合治疗组	105	25.13 ± 5.41	14.07 ± 4.36

表 5 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后 MoCA 评分的比较($\bar{x} \pm s, 评分$)

Table 5. Comparison of pre - and post - treatment MoCA score between 2 groups ($\bar{x} \pm s, score$)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	14.94 ± 2.17	18.19 ± 2.25
联合治疗组	105	14.58 ± 2.03	25.73 ± 2.84

表 6 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后 ADL 评分的比较($\bar{x} \pm s, 评分$)

Table 6. Comparison of pre - and post - treatment ADL score between 2 groups ($\bar{x} \pm s, score$)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	41.85 ± 5.27	66.03 ± 6.32
联合治疗组	105	41.26 ± 5.48	76.19 ± 6.64

表 7 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后 NIHSS、MoCA 和 ADL 评分的前后测量设计的方差分析表

Table 7. Comparison of analysis of variance table for pre - and post - test design of NIHSS, MoCA and ADL scores before and after treatment between 2 groups

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
NIHSS					
处理因素	1546.471	1	1546.471	158.774	0.000
测量时间	6789.243	1	6789.243	697.042	0.000
处理因素 × 测量时间	1208.015	1	1208.015	124.025	0.000
组间误差	17022.010	1	17022.010		
组内误差	4051.874	416	9.740		
MoCA					
处理因素	1152.642	1	1152.642	185.707	0.000
测量时间	6399.287	1	6399.287	1031.017	0.000
处理因素 × 测量时间	938.493	1	938.493	151.205	0.000
组间误差	12787.828	1	12787.828		
组内误差	2582.018	416	6.207		
ADL					
处理因素	3169.225	1	3169.225	165.221	0.000
测量时间	11035.347	1	11035.347	575.305	0.000
处理因素 × 测量时间	2419.390	1	2419.390	126.130	0.000
组间误差	35682.260	1	35682.260		
组内误差	7979.597	416	19.282		

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment Scale, 蒙特利尔认知评价量表; ADL, Activity of Daily Living Scale, 日常生活活动能力量表

奥拉西坦和银杏叶提取物均为临床治疗脑出血的常用药物,二者均具有促进神经功能恢复的

理学作用^[14-15],本研究中联合治疗组患者治疗总有效率明显高于奥拉西坦治疗组,提示二者联合应用

表 8 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清 SOD 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, U/ml)

Table 8. Comparison of serum SOD before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, U/ml)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	75.65 ± 9.84	101.46 ± 10.86
联合治疗组	105	76.59 ± 10.24	151.37 ± 13.55

表 9 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清 MDA 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, μmol/L)

Table 9. Comparison of serum MDA before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, μmol/L)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	18.01 ± 4.25	8.37 ± 1.32
联合治疗组	105	18.46 ± 4.37	5.03 ± 1.16

表 10 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清 NO 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 10. Comparison of serum NO before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	8.21 ± 1.26	5.27 ± 1.04
联合治疗组	105	8.46 ± 1.37	3.02 ± 0.96

表 11 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清氧化应激指标的前后测量设计的方差分析表

Table 11. Comparison of analysis of variance table for pre- and post-test design of oxidative stress index before and after treatment between 2 groups

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
SOD					
处理因素	7 660.239	1	7 660.239	124.040	0.000
测量时间	42 019.762	1	42 019.762	680.416	0.000
处理因素 × 测量时间	6 364.887	1	6 364.887	103.065	0.000
组间误差	11 323.258	1	11 323.258		
组内误差	25 690.492	416	61.756		
MDA					
处理因素	731.377	1	731.377	223.082	0.000
测量时间	3 823.052	1	3 823.052	1166.093	0.000
处理因素 × 测量时间	515.687	1	515.687	157.293	0.000
组间误差	6 830.125	1	6 830.125		
组内误差	1 363.862	416	3.279		
NO					
处理因素	378.365	1	378.365	250.104	0.000
测量时间	1 522.064	1	1 522.064	1006.104	0.000
处理因素 × 测量时间	157.443	1	157.443	104.072	0.000
组间误差	4 063.962	1	4 063.962		
组内误差	629.337	416	1.513		

SOD, superoxide dismutase, 超氧化物歧化酶; MDA, malondialdehyde, 丙二醛; NO, nitric oxide, 一氧化氮

疗效更佳。脑出血患者无论是经单纯奥拉西坦治疗或是接受奥拉西坦联合银杏叶提取物治疗,脑水肿和脑血肿量均明显减少,但以奥拉西坦联合银杏叶提取物对脑水肿和脑血肿的改善更为显著,表明奥拉西坦和银杏叶提取物通过不同作用途径发挥协同作用,共同促进脑血肿吸收、减轻脑水肿,从而达到有效防止继发性脑损伤之目的。

有研究显示,奥拉西坦可通过增加脑组织灌注而改善脑出血患者认知功能^[16],即通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)/糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)信号转导通路,抑制神经元凋亡,继而改善神经功能^[17]。一项多中心随机对照临床试验结果显示,银杏叶提取物可有效改善痴呆患者日常生活活动能力^[18]。本研究纳入的脑出血患者经两种方案治疗后,NIHSS 评分减少、MoCA 和 ADL 评分增加,尤以奥拉西坦联合银杏叶提取物方案对患者神经功能、认知功能和日常生活活动能力的改善更为显著。Sun 等^[19]采用奥拉西坦联合神经营养因子治疗高血压脑出血患者,其结果显示患

者神经功能和四肢肌力明显改善;本研究基底节区出血患者经奥拉西坦联合银杏叶提取物治疗后,获得与 Sun 等^[19]同样的疗效,患者神经功能、认知功能和日常生活活动能力显著改善。上述研究均提示,奥拉西坦联合银杏叶提取物可有效修复脑出血患者神经功能缺损,改善其定向力、记忆力、注意力、抽象概括能力和高级智能活动等认知行为,并提高日常生活活动能力,进而改善生活质量。

氧化应激是急性脑出血后继发性脑损伤的发生机制之一^[20]。血肿引起脑组织氧化-抗氧化平衡功能紊乱,产生大量氧自由基,加重脑组织损害。SOD 作为抗氧化酶,可催化超氧阴离子自由基发生歧化反应,阻止氧自由基对机体的毒性作用;MDA 是具有毒性作用的氧化应激产物,其表达变化可以反映机体脂质过氧化程度和氧自由基对脑组织的损害程度;NO 是一种具有强氧化性自由基,可使蛋白质和核酸等物质失活,从而损伤神经细胞,导致神经细胞凋亡。银杏叶提取物的有效成分为天然抗氧化物质,可以有效清除氧自由基,防止脂质过

表 12 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清 IL-8 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 12. Comparison of serum IL-8 before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	55.07 ± 10.58	37.29 ± 9.74
联合治疗组	105	54.38 ± 11.39	26.34 ± 8.52

表 13 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清 ICAM-1 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Table 13. Comparison of serum ICAM-1 before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	562.14 ± 50.27	501.36 ± 34.27
联合治疗组	105	563.92 ± 48.63	436.15 ± 30.52

表 14 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清 BNP 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

Table 14. Comparison of serum BNP before and after treatment between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, pg/ml)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	105	73.05 ± 4.47	84.74 ± 4.75
联合治疗组	105	74.36 ± 5.93	96.25 ± 6.68

表 15 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者治疗前后血清炎症因子的前后测量设计的方差分析表

Table 15. Comparison of analysis of variance table for pre and post - test design of serum cytokines before and after treatment between 2 groups

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
IL-8					
处理因素	4 348.708	1	4 348.708	117.732	0.000
测量时间	26 725.578	1	26 725.578	723.535	0.000
处理因素 × 测量时间	3 475.650	1	3 475.650	94.095	0.000
组间误差	61 470.433	1	61 470.433		
组内误差	15 365.996	416	36.937		
ICAM-1					
处理因素	161 554.180	1	161 554.180	157.362	0.000
测量时间	685 345.838	1	685 345.838	667.560	0.000
处理因素 × 测量时间	218 385.517	1	218 385.517	212.718	0.000
组间误差	2 268 157.015	1	2 268 157.015		
组内误差	427 083.615	416	1 026.643		
BNP					
处理因素	6 795.179	1	6 795.179	134.495	0.000
测量时间	31 514.822	1	31 514.822	623.763	0.000
处理因素 × 测量时间	4 873.665	1	4 873.665	96.463	0.000
组间误差	67 492.444	1	67 492.444		
组内误差	21 017.869	416	50.524		

IL-8, interleukin-8, 白细胞介素-8; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1, 细胞间黏附分子-1; BNP, brain natriuretic peptide, 脑钠肽

氧化引起的神经元损害,从而抑制迟发性神经元凋亡。Fang 等^[21]认为,银杏叶提取物具有降低急性缺血性结肠炎患者血清炎症因子和 MDA 水平,并显著升高 SOD 水平的作用。本研究结果提示,经两种方案治疗后患者血清 SOD 水平升高、MDA 和 NO 水平降低,尤其是奥拉西坦联合银杏叶提取物对氧化应激指标的改善作用更为显著。

急性脑出血后,由于血肿形成,刺激大量炎症因子释放并参与继发性脑损伤的病理生理学机制,导致患者预后不良^[22],因此,通过降低血清炎症因子水平、抑制氧自由基损伤,可有效改善局部脑水肿和脑水肿,增加脑血流量,改善神经功能。IL-8 是重要炎症因子,脑出血后氧化应激反应可导致 IL-8 大量分泌,继发性损伤脑组织;由 ICAM-1 介导的白细胞与血管内皮细胞之间的黏附作用,亦参与炎症反应和免疫应答反应,且广泛表达于中枢神经系统疾病,参与其病理生理学过程^[23];BNP 是由下丘脑合成并分泌的生物活性肽,具有利尿、利钠、扩血

管、降低血容量等多种生理作用,其表达水平上调有利于降低颅内压、减轻脑水肿,进而改善神经功能。Meng 等^[24]的研究显示,银杏叶提取物可通过抑制小胶质细胞 P38/丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号转导通路,减轻炎症反应。此外,银杏叶提取物中的黄酮等成分还具有促进炎症因子吸收、减轻脑组织炎症反应的作用,同时还可上调 BNP 表达,减轻脑水肿,进而改善神经功能。在本研究中,经两种方案治疗后患者血清 IL-8 和 ICAM-1 水平降低、BNP 水平升高,以奥拉西坦联合银杏叶提取物对降低 IL-8 和 ICAM-1 水平,提高 BNP 水平的效果更为显著。

本研究结果显示,奥拉西坦联合银杏叶提取物治疗过程中急性脑出血患者药物不良反应发生率低于单纯奥拉西坦治疗,表明两种药物联合应用安全、有效。

本研究结果提示,奥拉西坦联合银杏叶提取物可以显著改善急性脑出血患者脑水肿和脑血肿程

表 16 联合治疗组与奥拉西坦治疗组基底节区出血患者治疗前后 NIHSS 评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 16. Comparison of pre-and post-treatment NIHSS score in basal ganglia between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	38	23.68 ± 4.86	17.37 ± 4.12
联合治疗组	40	24.24 ± 4.73	13.66 ± 4.24

表 17 联合治疗组与奥拉西坦治疗组基底节区出血患者治疗前后 MoCA 评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 17. Comparison of pre-and post-treatment MoCA score in basal ganglia between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	38	14.59 ± 2.28	18.23 ± 2.16
联合治疗组	40	14.26 ± 2.13	24.37 ± 2.71

表 18 联合治疗组与奥拉西坦治疗组基底节区出血患者治疗前后 ADL 评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 18. Comparison of pre - and post - treatment ADL score in basal ganglia between 2 groups ($\bar{x} \pm s$, score)

组别	例数	治疗前	治疗后
奥拉西坦治疗组	38	41.37 ± 5.17	67.42 ± 6.13
联合治疗组	40	40.88 ± 5.22	75.26 ± 6.37

表 20 联合治疗组与奥拉西坦治疗组患者药物不良反应的比较[例(%)]*

Table 20. Comparison of incidence of adverse reactions between 2 groups [case (%)]*

组别	例数	恶心呕吐	头晕	腹泻	过敏
奥拉西坦治疗组	105	4(3.81)	7(6.67)	6(5.71)	3(2.86)
联合治疗组	105	3(2.86)	2(1.90)	3(2.86)	1(0.95)

* $\chi^2 = 4.841, P = 0.028$

度,提高患者神经功能、认知功能和日常生活活动能力,且疗效和安全性良好,具有较好的临床应用价值。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Kamp JA, Moursel LG, Haan J, Terwindt GM, Lesnik Oberstein SA, van Duinen SG, van Roon - Mom WM. Amyloid β in

表 19 联合治疗组与奥拉西坦治疗组基底节区出血患者治疗前后 NIHSS、MoCA 和 ADL 评分的前后测量设计的方差分析表

Table 19. Comparison of analysis of variance table for pre-and post - test design of NIHSS, MoCA and ADL scores in basal ganglia before and after treatment between 2 groups

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
NIHSS					
处理因素	1 390.047	1	1 390.047	152.873	0.000
测量时间	5 699.856	1	5 699.856	626.838	0.000
处理因素 × 测量时间	1 084.249	1	1 084.249	119.242	0.000
组间误差	3 243.548	1	3 243.548		
组内误差	672.882	74	9.093		
MoCA					
处理因素	991.263	1	991.263	113.378	0.000
测量时间	4 702.204	1	4 702.204	537.825	0.000
处理因素 × 测量时间	850.414	1	850.414	97.268	0.000
组间误差	5 347.386	1	5 347.386		
组内误差	646.982	74	8.743		
ADL					
处理因素	4 759.151	1	4 759.151	193.265	0.000
测量时间	16 825.420	1	16 825.420	683.265	0.000
处理因素 × 测量时间	1 943.701	1	1 943.701	78.932	0.000
组间误差	24 865.820	1	24 865.820		
组内误差	1 822.250	74	24.625		

NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale, 美国国立卫生研究院卒中量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment Scale, 蒙特利尔认知评价量表; ADL, Activity of Daily Living Scale, 日常生活活动能力量表

hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type[J]. Rev Neurosci, 2014, 25:641-651.

- [2] Neha Sodhi RK, Jaggi AS, Singh N. Animal models of dementia and cognitive dysfunction[J]. Life Sci, 2014, 109:73-86.
- [3] Ni L. Therapeutic effect of Ginkgo Biloba extract injection on patients with acute cerebral hemorrhage and its effect on cytokines[J]. Anhui Yi Yao, 2013, 18:653-655.[倪磊. 银杏叶提取物注射液辅助治疗急性脑出血患者疗效及对患者细胞因子的影响[J]. 安徽医药, 2013, 18:653-655.]
- [4] Chinese Medical Association Neurology Group Cerebrovascular Disease Group for the Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke Group. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of Acute Ischemic Stroke 2010[J]. Zhongguo Yi Xue Qian Yan Za Zhi (Dian Zi Ban), 2010, 2:50-59.[中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2010, 2:50-59.]
- [5] Group of the Fourth National Conference on Cerebrovascular Diseases. Clinical neurological deficit scale in patients with cerebral apoplexy (1995)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 1996, 29:381-383.[全国第四届脑血管病会议组. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29:381-383.]
- [6] Wang PP, Gao Y, Liu L, Ma B, Cao KG, Xin XY, Zhang Y.

- The comparison research of the absolute change of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores with the percent change of NIHSS scores to predict the functional outcome of the patients with stroke [J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 28:156-158.[王平平, 高颖, 刘璐, 马斌, 曹克刚, 辛喜艳, 张杨. NIHSS绝对值变化与NIHSS变化率对脑梗死患者残疾预测能力的比较研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28:156-158.]
- [7] ALATeng BG, LIU XC, Zhao LZ. MoCA in clinical applications and its prospects [J]. *Neimenggu Yi Xue Za Zhi*, 2014, 46:429-432.[阿拉腾巴根, 刘相辰, 赵丽珍. MoCA量表的临床应用研究进展[J]. *内蒙古医学杂志*, 2014, 46:429-432.]
- [8] Jian WJ, Shi J, Ni JN, Wei MQ, Tian JZ. Activities of daily living rating for differentiating mild cognitive impairment and dementia [J]. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2014, 34:865-868.[简文佳, 时晶, 倪敬年, 魏明清, 田金洲. 日常生活能力量表鉴别痴呆与轻度认知损害[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34:865-868.]
- [9] Arnold TD, Niaudet C, Pang MF, Siegenthaler J, Gaengel K, Jung B, Ferrero GM, Mukoyama YS, Fuxe J, Akhurst R, Betsholtz C, Sheppard D, Reichardt LF. Excessive vascular sprouting underlies cerebral hemorrhage in mice lacking α V β 8-TGF β signaling in the brain [J]. *Development*, 2014, 141:4489-4499.
- [10] Palta P, Schneider AL, Biessels GJ, Touradji P, Hill-Briggs F. Magnitude of cognitive dysfunction in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of six cognitive domains and the most frequently reported neuropsychological tests within domains [J]. *J Intern Neuropsychol Soc*, 2014, 20:1-14.
- [11] Song LC, Zhang H, Jia CH, Liu YY. Effects of Jinnadu injection on neuronal apoptosis and caspase - 8 protein expression after focal cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:67-70.[宋利春, 张鸿, 贾春红, 刘艳艳. 金纳多注射液对大鼠局灶性脑缺血-再灌注后神经元凋亡及caspase-8蛋白表达的影响[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:67-70.]
- [12] Min ST, Xu DW, Shen K. Clinical study on Extract of Ginkgo biloba leaves injection combined with edaravone in treatment of intracerebral hemorrhage [J]. *Xian Dai Yao Wu Yu Lin Chuang*, 2016, 31:166-169.[闵思特, 许东伟, 沈侃. 银杏叶提取物注射液联合依达拉奉治疗急性脑出血的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31:166-169.]
- [13] Wang DK, Zhang HY, Liu HY, Sun Z, Han JL, Zhang LX, Wang XJ, Qin Y. The neural protection of Leave Ginkgo Biloba extract injection in intracerebral hemorrhage rats [J]. *Shen Jing Jie Pou Xue Za Zhi*, 2011, 27:316-320.[王登科, 张海宇, 刘海洋, 孙征, 韩金利, 张莲香, 王效军, 秦毅. 银杏叶提取物对大鼠脑出血后神经元保护作用的研究[J]. *神经解剖学杂志*, 2011, 27:316-320.]
- [14] Ji LW, Hu X. Advances in nootropics drugs: a study of oxiracetam [J]. *Zhongguo Yao Wu Yu Lin Chuang*, 2003, 7:354-356.[纪立伟, 胡欣. 促智药奥拉西坦研究进展[J]. *中国药物与临床*, 2003, 7:354-356.]
- [15] Fu Y, Tan ZH, Hu CB, Chen F, Jia Y. Progress in the study of protective effects of Ginkgo biloba extract on central nervous system [J]. *Zhongguo Yao Fang*, 2013, 12:2196-2199.[傅亚, 谈宗华, 胡承波, 陈芳, 贾云. 银杏叶提取物对中枢神经系统保护作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2013, 12:2196-2199.]
- [16] Yao XL, Yao ZH, Li L, Nie L, Zhang SF. Oxiracetam can improve cognitive impairment after chronic cerebral hypoperfusion in rats [J]. *Psychiatr Res*, 2016, 12:284-292.
- [17] Fan W, Li X, Huang L, He S, Xie Z, Fu Y, Fang W, Li Y. S-oxiracetam ameliorates ischemic stroke induced neuronal apoptosis through up-regulating α 7 nAChR and PI3K/Akt/GSK3 β signal pathway in rats [J]. *Neurochem Inter*, 2018, 5:50-60.
- [18] Herrschaft H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGB 761[®] in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 7:716-723.
- [19] Sun Y, Xu B, Zhang Q. Nerve growth factor in combination with Oxiracetam in the treatment of Hypertensive Cerebral Hemorrhage [J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 2:73-77.
- [20] Gebel JM, Brott TG, Sila CA, Tomsick TA, Jauch E, Salisbury S, Khoury J, Miller R, Pancioli A, Duldner JE, Topol EJ, Broderick JP. Decreased perihematomal edema in thrombolysis-related intracerebral hemorrhage compared with spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2000, 31:596-600.
- [21] Fang H, Zhang C, Wang J, Xu Z, Qian C, Zhang L. Therapeutic effects of Ginkgo biloba extract against acute ischemic colitis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 8:E12166.
- [22] Bouki KP, Katsafados MG, Chatzopoulos DN, Psychari SN, Toutouzas KP, Charalampopoulos AF, Sakkali EN, Koudouri AA, Liakos GK, Apostolou TS. Inflammatory markers and plaque morphology: an optical coherence tomography study [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 154:287-292.
- [23] Igarashi Y, Morishita Y, Yoshizawa H, Imai R, Imai T, Hirahara I, Akimoto T, Ookawara S, Ishibashi K, Muto S, Nagata D. The association between soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in drained dialysate and peritoneal injury in peritoneal dialysis [J]. *Ren Fail*, 2017, 39:392-399.
- [24] Meng M, Ai D, Sun L, Xu X, Cao X. EGB 761 inhibits A β 1-42-induced neuroinflammatory response by suppressing P38 MAPK signaling pathway in BV-2 microglial cells [J]. *Neuroreport*, 2019, 4:434-440.

(收稿日期:2019-07-12)

下期内容预告 本刊2019年第9期报道专题为脑出血人工智能,重点内容包括:脑出血精准诊断与治疗展望;5G在中国医学领域应用展望;人工智能在脑出血诊断与治疗中的应用;脑微出血与脑缺血性事件相关脑出血研究进展;女性动脉瘤性蛛网膜下隙出血与雌激素缺乏关系研究进展;增强现实技术辅助神经内镜血肿清除术与小骨窗开颅血肿清除术治疗高血压性脑出血疗效分析;立体定向穿刺术治疗高血压性小脑出血;多学科诊疗模式下钻孔引流术治疗高龄慢性硬膜下血肿临床分析;阿托伐他汀治疗颅骨成形术后并发硬膜外积液的疗效分析;基于超高速螺旋CT的血管成像在出血型烟雾病脑出血中的应用分析