

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.21.018

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210820.1319.005.html>(2021-08-20)

依达拉奉对急性缺血性卒中患者外周血自噬及氧化应激水平的影响^{*}

李雪莉,杨清武[△]

(陆军军医大学第二附属医院神经内科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 观察依达拉奉对急性缺血性卒中(AIS)患者外周血自噬及氧化应激水平的影响。**方法** 选取2017年1月至2020年12月该院收治的AIS患者150例作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组75例。对照组给予常规治疗,观察组在常规治疗基础上加用依达拉奉,连续治疗2周。采用实时荧光定量-聚合酶链反应检测两组患者外周血单个核细胞(PBMC)中自噬相关基因(Beclin-1、LC3-Ⅱ)mRNA水平,酶联免疫吸附试验检测相关炎症细胞因子[白细胞介素(IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]和氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]水平,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和日常生活活动能力(ADL)量表评估神经功能,经颅超声多普勒测定大脑动脉血流情况,记录不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗后PBMC中Beclin-1、LC3-Ⅱ mRNA水平均较对照组降低,MDA、IL-1 β 、TNF- α 水平均低于对照组,SOD水平高于对照组,NIHSS评分低于对照组,ADL评分高于对照组,基底动脉、左右侧大脑中动脉血流均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 依达拉奉可明显降低AIS患者过度激活的细胞自噬及下游氧化应激和炎症通路,从而减轻脑组织缺血再灌注损伤,促进神经功能的恢复。

[关键词] 依达拉奉;急性缺血性卒中;自噬;氧化应激

[中图法分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)21-3682-05

Effects of edaravone on peripheral blood autophagy and oxidative stress level in patients with acute ischemic stroke^{*}

LI Xueli, YANG Qingwu[△]

(Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effect of edaravone on peripheral blood autophagy and oxidative stress levels in the patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** One hundred and fifty cases of AIS treated in this hospital from January 2017 to December 2020 were selected as the research subjects and divided into the control group and observation group according to the random number table method, 75 cases in each group. The control group was given the conventional treatment, and the observation group was added with edaravone on the basis of the control group for 2 consecutive weeks. The mRNA levels of autophagy-related genes(Beclin-1, LC3-Ⅱ) mRNA in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in each group were detected by QRT-PCR; the related inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) and oxidative stress indicators (MDA, SOD) levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the ability of daily living (ADL) were used to assess the neurological function; the cerebral artery blood flow was measured by transcranial ultrasound; the occurrence of adverse reactions in the two groups were recorded. **Results** The levels of Beclin-1 and LC3-Ⅱ mRNA after treatment in PBMC of the observation group were significantly decreased compared with those in the control group ($P<0.05$); the levels of MDA, IL-1 β and TNF- α were lower than those in the control group, the level of SOD was higher than that

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金项目(81701548);陆军军医大学第二附属医院临床重大创新特色技术项目(2018JSLC0017)。 **作者简介:** 李雪莉(1984—),主治医师,硕士,主要从事卒中相关临床诊治工作。 [△] **通信作者,** E-mail: lbpcq01@163.com。

in the control group, the NIHSS score was lower than that in the control group, while the ADL score was higher than that in the control group, the blood flow of the basilar artery and the left and right middle cerebral arteries was higher than that in the control group, and the differences were statistically significant($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Eदारavone can significantly reduce the excessively activated autophagy, downstream oxidative stress and inflammatory pathways in the patients with AIS, thereby reduce the cerebral ischemia-reperfusion injury and promote the recovery of nerve function.

[Key words] edaravone; acute ischemic stroke; autophagy; oxidative stress

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是临床常见的脑血管疾病之一,目前,该疾病呈现“四高”特征,主要表现为发病率、病死率、致残率及复发率高,给社会和家庭带来沉重的经济负担^[1]。AIS 患者脑梗死区及梗死周围区神经元细胞过度凋亡及坏死是引起患者神经功能障碍的直接原因,同时继发的机体氧化应激及炎症通路的激活可进一步加重神经功能障碍^[2]。尽管积极的溶栓和介入取栓在 AIS 的临床治疗中发挥了重要作用,但有效的药物治疗也不可替代。依达拉奉是一种脑保护剂,可明显抑制脂质过氧化,防止神经细胞及血管内皮细胞的氧化损伤,已广泛用于脑梗死引起的神经病变^[3]。近年来,细胞自噬与 AIS 发生及发展的关系逐渐被人们所认识。有研究表明,在 AIS 动物模型中机体细胞自噬明显激

活,抑制过度激活的细胞自噬可明显改善 AIS 动物模型神经功能,同时降低其病死率^[4]。而依达拉奉是否可降低 AIS 患者自噬水平,目前尚未见相关文献报道。本研究探讨了依达拉奉对 AIS 患者外周血细胞自噬、氧化应激及炎症水平的影响,旨在为其临床运用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2020 年 12 月本院收治的 AIS 患者 150 例作为研究对象,采用随机数字表法分为观察组和对照组,每组 75 例。两组患者性别、年龄、病程、基础疾病及基础治疗方案等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究获得本院伦理委员会批准并征得了患者书面知情同意。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,d)	基础治疗方案[n(%)]		基础疾病[n(%)]		
		男	女			静脉溶栓	动脉取栓	高血压	糖尿病	高脂血症
对照组	75	39	36	63.1 $\pm$ 9.1	4.5 $\pm$ 1.0	45(60.0)	30(40.0)	24(32.0)	30(40.0)	28(37.3)
观察组	75	38	37	62.8 $\pm$ 9.6	4.6 $\pm$ 1.2	43(57.3)	32(42.7)	26(34.7)	32(42.7)	27(36.0)

1.2 纳入标准

(1)满足 AIS 的诊断标准^[5]; (2)行静脉溶栓或动脉取栓治疗。

1.3 排除标准

(1)合并脑出血; (2)严重意识障碍; (3)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病及严重感染; (4)入院 24 h 内死亡; (5)对药物(依达拉奉)过敏。

1.4 治疗方法

对照组入院后根据 AIS 诊治指南^[5]给予相应基础治疗,发病 3~6 d 内者予以溶栓或取栓规范化治疗,同时给予抗血小板、调脂、降压、脑保护等处理。观察组在常规治疗基础上入院当天即给予依达拉奉(国药集团国瑞药业有限公司,批号 20160822,规格 20 mL:30 mg)30 mg 配以 100 mL 生理盐水注射液静脉滴注,每天 2 次。两组患者均连续治疗 2 周。两组患者调脂药物均采用阿托伐他汀(美国辉瑞公司)20 mg,每天 1 次。

1.5 观察指标

1.5.1 自噬相关基因 mRNA 水平

收集两组患者治疗前及治疗 2 周后外周血标本各 2 mL,提取外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC),采用 TRIzol 提取总 RNA,然后进行反转录,实时荧光定量-聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)引物序列见表 2。建立 20 μ L 反应体系,包括 1 μ L cDNA、2 μ L $\times$ PCR 缓冲液、2.0 mmol MgCl₂、0.2 mmol dNTP、每种引物 1.0 μ L 及 0.5 μ L Taq DNA 聚合酶。扩增反应条件:94 $^{\circ}$ C 预变性 5 min,94 $^{\circ}$ C 变性 30 s,59 $^{\circ}$ C 退火 45 s;溶解曲线:95 $^{\circ}$ C、15 s,60 $^{\circ}$ C、1 min,95 $^{\circ}$ C、30 s,60 $^{\circ}$ C、15 s。以 GAPDH 作为内参,使用 2^{- $\Delta\Delta$ C_t} 方法计算靶基因相对 mRNA 水平。

1.5.2 外周血炎性和氧化应激指标

分别于治疗前及治疗 2 周后采集两组患者外周血 3 mL,采用酶联免疫吸附试验测定外周血炎性细

胞因子[白细胞介素(interleukin,IL)-1 β 、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)]和氧化应激指标[丙二醛(Malondialdehyde,MDA)、超氧化物歧化酶(Superoxide dismutase,SOD)]。具体操作依据试剂盒(南京建成生物技术公司)说明书进行。

1.5.3 神经功能

分别于治疗前及治疗 2 周后采用美国国立卫生研究院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分和日常生活活动能力(activities of daily living,ADL)量表评估两组患者神经功能。NIHSS 评分越低表示神经功能越好,ADL 评分越高表示神经功能越好。

表 2 PCR 引物序列

引物	正向序列	反向序列
Beclin-1	5'-GGCTGAGAGACTGGATCAGG-3'	5'-CTGCGTCTGGGCATAACG-3'
LC3-Ⅱ	5'-GAGAAGCAGCTTCCTGTTCTGG-3'	5'-GTGTCCGTTACCAACAGGAAG-3'
GAPDH	5'-GGACTGACCTGCCGTCTAG-3'	5'-TAGCCCAGGATGCCCTTGAG-3'

1.5.4 脑血流动力学

分别于治疗前及治疗 2 周后采用经颅超声多普勒测定两组患者大脑动脉血流情况,包括基底动脉、左右侧大脑中动脉血流等。

1.5.5 不良反应

记录两组患者治疗期间不良反应发生情况,包括出血、恶心、呕吐、皮疹等。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后自噬相关基因 mRNA 水平比较

两组患者治疗前 PBMC 中自噬相关基因 Beclin-1、LC3-Ⅱ mRNA 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗 2 周后上述指标均较治疗前降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.2 两组患者治疗前后外周血炎性和氧化应激指标比较

两组患者治疗前外周血氧化应激(MDA、SOD)和炎性指标(IL-1 β 、TNF- α)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗 2 周后 MDA、IL-1 β 、TNF- α 均较治疗前降低,且观察组患者低于对照组($P<0.05$);SOD 均较治疗前升高,且观察组患者高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.3 两组患者治疗前后神经功能比较

两组患者治疗前神经功能(NIHSS、ADL 评分)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗 2 周后 NIHSS 评分均较治疗前降低,ADL 评分均较治疗前升高,且观察组 NIHSS 评分低于对照组,ADL 评分高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 5。

表 3 两组患者治疗前后自噬相关基因 mRNA 水平比较($n=75,\bar{x}\pm s$)

组别	治疗时间	Beclin-1	LC3-Ⅱ
对照组	治疗前	1.03 $\pm$ 0.04	1.02 $\pm$ 0.03
	治疗后	0.80 $\pm$ 0.09 ^a	0.81 $\pm$ 0.08 ^a
观察组	治疗前	1.01 $\pm$ 0.03	1.00 $\pm$ 0.02
	治疗后	0.74 $\pm$ 0.08 ^{ab}	0.70 $\pm$ 0.10 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

表 4 两组患者治疗前后外周血炎性和氧化应激指标比较($n=75,\bar{x}\pm s$)

组别	治疗时间	氧化应激指标		炎性指标	
		MDA(μ mol/L)	SOD(U/L)	IL-1 β (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
对照组	治疗前	11.62 $\pm$ 2.14	43.12 $\pm$ 5.38	24.16 $\pm$ 3.26	28.10 $\pm$ 3.12
	治疗后	7.54 $\pm$ 1.23 ^a	54.69 $\pm$ 5.37 ^a	19.14 $\pm$ 2.85 ^a	22.19 $\pm$ 2.30 ^a
观察组	治疗前	12.03 $\pm$ 2.56	44.01 $\pm$ 6.14	24.76 $\pm$ 3.15	27.82 $\pm$ 2.67
	治疗后	5.02 $\pm$ 1.15 ^{ab}	60.71 $\pm$ 5.03 ^{ab}	15.14 $\pm$ 2.38 ^{ab}	18.54 $\pm$ 2.05 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

2.4 两组患者治疗前后脑血流动力学比较

两组患者治疗前脑血流动力学指标基底动脉、左

右侧大脑中动脉血流比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗 2 周上述指标均较治疗前升高,

且观察组患者高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 6。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

观察组患者中治疗期间发生出血 1 例,恶心、呕吐 1 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 4.0%;对照组患者中治疗期间发生出血 1 例,恶心、呕吐 1 例,不良反应发生率为 2.7%。两组患者不良反应均较轻微,未经特殊处理症状均自行消失。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 两组患者治疗前后神经功能比较($n=75,\bar{x}\pm s$,分)

组别	治疗时间	NIHSS 评分	ADL 评分
对照组	治疗前	23.10±3.26	38.12±3.85
	治疗后	13.82±2.10 ^a	60.50±5.28 ^a
观察组	治疗前	23.32±3.48	37.80±3.59
	治疗后	9.88±1.95 ^{ab}	68.75±4.83 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

表 6 两组患者治疗前后脑血流动力学指标比较($n=75,\bar{x}\pm s$,mL/min)

组别	基底动脉	左侧大脑中动脉	右侧大脑中动脉
对照组			
治疗前	30.15±3.89	45.18±4.52	46.24±4.70
治疗后	38.65±4.04 ^a	53.25±4.85 ^a	54.15±4.11 ^a
观察组			
治疗前	30.85±3.58	44.88±4.16	46.11±4.50
治疗后	43.81±4.16 ^{ab}	59.74±4.57 ^{ab}	60.05±5.12 ^{ab}

^a: $P<0.05$,与同组治疗前比较;^b: $P<0.05$,与对照组治疗后比较。

3 讨 论

AIS 是脑血管疾病中的危重症,随着我国进入人口老年化,该病发病率及病死率均呈逐年升高趋势。近年来广泛开展的卒中三级预防,对降低 AIS 发病率及病死率发挥了重要作用,在三级预防的基础上如何进一步提高 AIS 患者的疗效和改善其预后是目前临床医师关注的重点。AIS 的发生机制主要与多种原因如动脉粥样硬化、心源性血栓及小动脉闭塞等引起脑组织血液供应障碍,导致组织缺血、缺氧有关^[6]。目前,针对 AIS 患者已成立卒中中心,采取多种方法进行救治,如第一时间溶栓或取栓恢复脑组织缺血再灌注;积极运用抗血小板、调脂、神经保护等药物,挽救受损神经细胞等。

近年来,相关研究表明,细胞自噬在多种疾病如动脉粥样硬化、急性心肌梗死、恶性肿瘤等的发生及进展中发挥了重要作用^[7-9]。细胞自噬是机体通过吞噬及降解受损细胞质及细胞器,维持机体细胞代谢稳定的过程。但一旦机体遭受某些刺激如缺血、缺氧、

酸中毒等,可显著激活机体细胞自噬^[10]。目前,有研究表明,细胞自噬在 AIS 发生后神经细胞凋亡中起着双重作用,一方面 AIS 发生可促进机体细胞自噬的过度激活,进一步导致神经元凋亡和坏死,并增加脑梗死面积和加重神经功能的缺损;另一方面若在脑组织缺血缺氧前激活细胞自噬可显著降低神经元死亡和脑损伤程度^[11-12]。因此,自噬在 AIS 发生、发展中的作用可能取决于其激活的时间差异(AIS 发生前或后)及程度。

依达拉奉作为神经保护剂,通过有效清除氧自由基,减轻神经细胞损伤,但对细胞自噬通路的影响目前尚未见相关文献报道。本研究结果显示,针对 AIS 患者在常规治疗的基础上加用依达拉奉可明显降低机体过度激活的细胞自噬。有研究表明,过度的细胞自噬可促进细胞凋亡,进而激活氧化应激及炎性通路,加重组织器官损伤及细胞功能障碍^[13]。对 AIS 患者,依达拉奉可明显降低机体氧化应激和炎性相关指标水平,其可能与依达拉奉降低机体过度激活的细胞自噬有关。

NIHSS、ADL 评分是评价 AIS 患者临床疗效及预后的关键指标,NIHSS 评分越高表示神经功能越差,ADL 评分越高表示神经功能越佳。本研究结果显示,在常规治疗基础上依达拉奉可明显降低 NIHSS 评分,升高 ADL 评分,更有效地恢复 AIS 患者受损的神经功能,与其他研究结果一致^[14]。除 NIHSS、ADL 评分外,脑血流动力学也是一项评估 AIS 患者临床疗效的重要指标。本研究结果显示,依达拉奉可明显改善 AIS 患者脑血流,可能与降低细胞自噬、改善氧化应激及炎性反应,从而降低血液黏度、抑制血小板黏附与聚集、同时改善血管内皮功能有关。针对 AIS 患者在常规治疗基础上加用依达拉奉并未明显增加不良反应发生率,说明在提高 AIS 患者疗效及预后的同时安全性较好,值得临床进一步推广运用。

综上所述,依达拉奉可明显降低 AIS 患者机体过度激活的细胞自噬及下游氧化应激和炎性通路的激活,从而减轻脑组织缺血再灌注损伤,有助于恢复受损的神经功能。但目前依达拉奉如何降低细胞自噬的相关机制尚需进一步通过动物及细胞实验予以研究。

参考文献

[1] RABINSTEIN A A. Update on treatment of acute ischemic stroke[J]. Continuum (Minneapolis), 2020, 26(2): 268-286.

[2] 张巧莲,李双英,孙艳,等. 氧化应激与缺血性脑卒中神经功能评分及神经功能恢复的相关性研

- 究[J]. 现代医学, 2019, 47(3): 287-291.
- [3] 宋喜玲. 依达拉奉联合奥扎格雷钠对缺血性脑卒中患者神经功能恢复及生活质量的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(7): 783-788.
 - [4] 耿武军, 陈成宇, 张民远, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路通过下调自噬改善大鼠脑缺血再灌注损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(3): 222-226.
 - [5] POWERS W J, DERDEYN C P, BILLER J, et al. 2015 american heart association/american stroke association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2015, 46(10): 3020-3035.
 - [6] 庄灿彬, 万杰清. 颅内动脉闭塞治疗进展[J]. 心脑血管病防治, 2020, 20(4): 333-339.
 - [7] 周振锋, 马爱军, 潘旭东. 炎症和自噬及泛素化对动脉粥样硬化的作用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(11): 1211-1213.
 - [8] 吴泽, 符策岗. 自噬相关基因 14 在心脏缺血再灌注损伤中的作用及其机理研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(4): 476-479.
 - [9] 胡红, 李循律, 黄德旭. EGFR 和自噬相关蛋白 Atg5、p62 在宫颈癌中的表达及意义研究[J]. 河北医药, 2020, 42(18): 2760-2765.
 - [10] 孔令宇, 席鑫, 马文婷, 等. 缺氧缺糖诱导心肌细胞损伤中 Notch 信号对 HIF- α 及自噬相关基因 Beclin1, LC3 I, LC3 II 表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2019, 35(2): 165-168.
 - [11] 高万朋, 周震, 孙伟明, 等. 脑缺血再灌注后大鼠脑组织中自噬-炎症串扰相关蛋白表达变化[J]. 山东医药, 2020, 60(20): 36-39.
 - [12] 陈继军, 王倩梅, 赵鹏, 等. 褪黑素通过 AMPK-mTOR 信号通路介导的自噬在神经元缺血缺氧损伤中的作用研究[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(10): 10-16.
 - [13] 沈丹凤, 刘克坚, 王燕, 等. 沉默信息调节因子 1 对缺氧心肌细胞凋亡和自噬的影响[J]. 微循环学杂志, 2019, 29(3): 11-15.
 - [14] 杨娟, 成熟, 康煜, 等. 2 型糖尿病患者脑梗死急性期应用丁苯酞、依达拉奉的临床疗效比较[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(8): 473-475.

(收稿日期: 2021-02-23 修回日期: 2021-05-21)

(上接第 3681 页)

- [6] DELCOUN C, ZHENG D, CGEN X, et al. Associations with health-related quality of life after intracerebral haemorrhage: pooled analysis of INTERACT studies[J]. Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(1): 70-75.
- [7] 裴芳, 孟涛, 张凯旋, 等. 简易智能状态检查量表 and 蒙特利尔认知评估量表在老年人认知功能障碍筛查中的比较[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(11): 1771-1774.
- [8] 郭宗海, 万艳平, 董立焕, 等. TOMATIS 听觉-运动训练对缺血性脑卒中患者急性应激障碍及希望水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1761-1765.
- [9] 杨亚娟, 荆瑶. 首发老年脑卒中患者社会关系质量与韧性的相关性研究[J]. 解放军护理杂志, 2018, 35(17): 17-20.
- [10] ECE S, CAN S A. The effects of Chitosan and grape seed extract-based edible films on the quality of vacuum packaged chicken breast fillets[J]. Food Packag Shelf Life, 2018, 18: 13-20.
- [11] GALEOTO G, IORI F, SANTIS R D, et al. The outcome measures for loss of functionality in the activities of daily living of adults after stroke: a systematic review[J]. Topics in stroke rehabilitation, 2019, 26(3): 236-245.
- [12] 鲁俊华, 郎玉玲, 关红军, 等. 家庭关怀度及自我效能感对脑卒中后残疾患者伤残接受度的影响[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6): 1324-1328.
- [13] RIDWAN S, GRESCHUS S, BOSTRÖM J, et al. Spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage and related cortisol and immunologic alterations: impact on patients' health-related quality of life[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2019, 80(5): 371-380.
- [14] 陈西凤. 护理干预对脑卒中患者早期康复的影响[J]. 国际护理学杂志, 2018, 37(14): 1968-1970.

(收稿日期: 2021-02-24 修回日期: 2021-07-08)