

急性缺血性脑卒中后认知障碍的危险因素分析及银杏二萜内酯的疗效分析

李淑雅¹, 董胜璞², 薛延莉²

¹南阳科技职业学院, 河南 南阳

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年6月13日; 录用日期: 2022年7月6日; 发布日期: 2022年7月15日

摘要

目的: 分析急性缺血性脑卒中后认知障碍形成的危险因素, 探讨应用银杏二萜内酯葡胺的疗效。方法: 选取医院2019年3月至2021年4月收治的急性缺血性脑卒中患者200例, 按简易智力状态检查(MMSE)、蒙特利尔认知评估(MoCA)结果分为认知障碍组(45例)和非认知障碍组(155例), 对比分析两组患者的基础资料及临床资料, 并采用单因素分析和多因素Logistic回归分析探讨急性脑梗死认知障碍发生的危险因素。两组患者均予基础治疗, 认知障碍组患者加用银杏二萜内酯葡胺注射液静脉滴注。结果: 急性脑梗死并认知障碍发生率为22.5%; 单因素分析结果显示, 两组患者的低蛋白血症、吸烟史无显著差异($P > 0.05$), 饮酒史、糖尿病史、高血压史、高同型半胱氨酸、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素D水平有显著差异($P < 0.05$); Logistic多元回归分析结果显示糖尿病史、高血压史、高同型半胱氨酸、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素D水平是认知障碍形成的独立危险因素。认知障碍组患者经银杏二萜内酯葡胺治疗后的同型半胱氨酸(Hcy)水平、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6 (IL-6)、白介素8 (IL-8)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、D-D水平显著低于治疗前($P < 0.05$); 两组患者治疗期间均未见发生不良反应。结论: 急性缺血性脑卒中后认知障碍其发生主要受患者的糖尿病史、高血压史、高Hcy、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素D水平的影响。对于已发生认知障碍的患者, 给予银杏二萜内酯葡胺治疗可有效减轻炎症反应、活性氧的产生及神经功能损伤程度, 改善血液流变学, 且安全性较高。

关键词

缺血性脑卒中, 认知障碍, 危险因素, 银杏二萜内酯, 治疗结果

Analysis of Risk Factors of Cognitive Impairment after Acute Ischemic Stroke and Therapeutic Effect of Ginkgo Diterpene Lactone

Shuya Li¹, Shengpu Dong², Yanli Xue²¹Nanyang Vocational College of Science and Technology, Nanyang Henan²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an ShaanxiReceived: Jun. 13th, 2022; accepted: Jul. 6th, 2022; published: Jul. 15th, 2022**Abstract**

Objective: To analyze the risk factors of cognitive impairment after acute ischemic stroke and to explore the efficacy of ginkgo diterpene lactone meglumine. **Method:** Two hundred patients with acute ischemic stroke treated in our hospital from March 2019 to April 2021 were divided into cognitive impairment group (n = 45) and non-cognitive impairment group (n = 155 cases) according to the results of mini mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA). The basic and clinical data of the two groups were compared and analyzed. Univariate analysis and multivariate Logistic regression analysis were used to explore the risk factors of cognitive impairment in patients with acute cerebral infarction. Patients in both groups were given basic treatment, and patients in cognitive impairment group were treated with Ginkgo biloba diterpene lactone meglumine injection intravenously. **Result:** The incidence of acute cerebral infarction with cognitive impairment was 22.5%. Univariate analysis showed that there was no significant difference in hypo-proteinemia and smoking history between the two groups ($P > 0.05$). There were significant differences in drinking history, diabetes, hypertension, high homocysteine, carotid atherosclerotic plaque and low vitamin D levels ($P < 0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that history of diabetes, hypertension, high homocysteine, carotid atherosclerotic plaque and low vitamin D level were independent risk factors for cognitive impairment. The levels of homocysteine (Hcy), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and dexamethasone D in patients with cognitive impairment were significantly lower than those before treatment in patients with cognitive impairment, and no adverse reactions were found in both groups during treatment. **Conclusion:** The occurrence of cognitive impairment after acute ischemic stroke is mainly affected by the history of diabetes, hypertension, high Hcy, carotid atherosclerotic plaque and low vitamin D level. For patients with cognitive impairment, ginkgo diterpene lactone meglumine treatment can effectively reduce inflammatory reaction, the production of reactive oxygen species and the degree of neurological damage, improve hemorheology, and has high safety.

Keywords

Ischemic Stroke, Cognitive Impairment, Risk Factors, Ginkgo Diterpene Lactone, Treatment Outcome

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是由缺血和炎症介导所造成的脑损伤。缺血与颈动脉粥样硬化斑块的形成及血栓栓塞性物质的存在密切相关。急性炎症产生于常驻免疫细胞和小胶质细胞的反应,以及外周循环中浸润的免疫细胞。这种反应导致毒性炎症介质水平的增加,包括 IL-6、IL-8 和 TNF- α

等。认知障碍是卒中后常见和重要的并发症，患病率从 20%到 60%不等[1]。卒中后认知障碍(Post-stroke cognitive impairment, PSCI)的存在与功能预后不良、生活质量下降、卒中复发的风险增加和经济负担加重有关[2]。然而，已发现多种因素导致卒中后认知障碍的进展，包括年龄、家族史、性别差异和教育程度低，这些因素很难预防和治疗。研究证明，血液、尿液等体液中 CRP、IL-6 和 IL-8 等生物标志物表达的变化与脑卒中后认知功能下降有关[3] [4]。因此，有必要寻找新的危险因素，提高 PSCI 的预测和早期诊断和治疗水平。本研究中观察了认知障碍的发生情况，并采用单因素和多因素分析法探讨了相关影响因素，同时观察银杏二萜内酯葡胺的干预效果。现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

选取 2019 年 3 月至 2021 年 4 月陕西省人民医院收治的 AIS 患者 173 例所有患者均符合《中国急性缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》的急性缺血性脑卒中诊断标准[5]，纳入标准：1) 新诊断为缺血性卒中；2) 发病至入院时间不超 24 h；3) 年龄 > 18 岁。对本研究拟用药物无过敏反应和禁忌证。本研究方案符合《赫尔辛基宣言》中的伦理学要求，并取得患者家属同意。

排除标准：包括有脑部疾病、其他严重躯体疾病和精神疾病病史的患者；严重失语和意识障碍患者，在检查中难以配合的患者；肝肾功能障碍、帕金森病、多发性硬化症和其他已知疾病可能导致认知障碍的患者；以及严重心、肺功能障碍和其他功能损害的患者。

2.2. 诊断方法

诊断标准[6] [7]：入院后第 3 天采用 MMSE、MoCA 评定认知功能。MMSE 总分为 30 分，其中文盲患者、小学文化程度患者、中学及以上文化程度患者分别 < 17 分、<20 分、<24 分为认知障碍。MoCA 总分为 30 分，<26 分为认知障碍，≤12 年受教育程度用 +1 分进行校正。MoCA 在筛查轻度认知障碍方面具有较高的敏感性，而 MMSE 对多域损伤的痴呆患者更有效、方便。本研究综合考虑了上述两个量表的结果，仅作为认知水平随非 hdl-c 变化的定量指标。

2.3. 治疗方法

两组患者均给与调节血压、控制血糖、调脂稳斑、营养神经、抗血小板聚集等常规基础治疗，认知障碍组加予银杏二萜内酯葡胺注射液(江苏康缘药业股份有限公司生产，国药准字 Z20120024)规格为每支 5 ml，其中含银杏二萜内酯 25 mg，加入 0.9%氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注，每日 1 次，连续治疗 2 周。于治疗前后分别采集患者空腹静脉血，检测 Hcy、TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP、D-D 水平。

2.4. 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $X \pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料比较采用 χ^2 检验，影响因素分析采用 Logistic 多元回归模型， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

单因素分析两组患者饮酒史、糖尿病史、高血压史、高 Hcy、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素 D 水平有显著差异($P < 0.05$)。详见表 1。

进一步多因素 logistic 回归分析结果显示，糖尿病史、高血压史、高 Hcy、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素 D 水平是患者出现认知障碍的独立危险因素。详见表 2。

银杏二萜内酯干预效果。结果见表 3。

两组患者治疗期间均未发生明显不良反应，尿常规、血常规、肝肾功能检查均未见异常。

Table 1. Single factor analysis of PSCI in 200 patients with cerebral infarction

表 1. 影响 200 例脑梗死患者 PSCI 的单因素分析结果

临床因素	未患 PSCI (155)	患 PSCI (45)	P 值	χ^2 值
低蛋白血症			0.306	1.369
无	91	22		
有	64	23		
吸烟史			0.173	2.316
无	75	16		
有	80	29		
饮酒史			0.002	9.637
无	82	12		
有	73	33		
糖尿病			0.000	16.575
无	110	17		
有	45	28		
高血压			0.000	17.252
无	70	5		
有	85	40		
高 Hcy			0.003	9.352
无	95	16		
有	60	29		
颈动脉粥样斑块			0.000	14.137
无	94	13		
有	61	32		
维生素 D			0.029	5.312
≥ 50 nmol/L	111	24		
< 25 nmol/L	44	21		

Table 2. Multivariate logistic regression analysis of PSCI in 200 patients with cerebral infarction

表 2. 影响 200 例脑梗死患者 PSCI 的多因素 logistic 回归分析结果

影响因素	OR 值	95%CI	P 值
糖尿病	105.000	5.701~1933.993	0.002
高血压	8.167	2.224~29.990	0.002
高 Hcy	0.022	0.001~0.463	0.014
颈动脉粥样斑块	36.000	1.710~757.790	0.021
维生素 D	0.068	0.008~0.591	0.015

Table 3. Comparison of effects of Ginkgo diterpene lactone before and after treatment ($X \pm s$, $n = 45$)**表 3.** 银杏二萜内酯治疗前后效果比较($X \pm s$, $n = 45$)

	Hcy ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}$)	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 (ng/L)	IL-8 ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (mg/L)	D-D (mg/L)
治疗前	23.11 \pm 2.14	6.7 \pm 1.1	300.3 \pm 29.4	0.47 \pm 0.03	9.92 \pm 1.81	2.1 \pm 0.4
治疗后	7.89 \pm 2.34	1.2 \pm 0.5	131.4 \pm 15.1	0.34 \pm 0.01	4.69 \pm 1.51	0.7 \pm 0.1
t 值	32.198	30.535	34.281	27.577	14.883	22.777
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

4. 讨论

认知是包括定向、记忆、延迟记忆、视空间功能障碍、执行功能、注意、计算等方面的高级脑功能范畴。PSCI 患者可能有一个或多个认知领域的损害,其中执行功能障碍是第一和核心症状。[8]认知障碍的形成增加了原发疾病的治疗难度,也不利于治疗与恢复。评估其形成的独立危险因素对于该病的防治有重要指导意义。

本研究结果显示, AIS 患者并认知障碍比例较高,应引起临床高度重视。单因素分析结果显示,认知障碍组与非认知障碍组患者在饮酒史、糖尿病史、高血压史、高 Hcy、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素 D 水平等比较差异有显著性。Logistic 多因素分析结果显示,糖尿病史、高血压史、高 Hcy、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素 D 水平是认知障碍发生的独立危险因素。

脑白质疏松症也称为白质改变和白质高信号,是以影像学术语为特征的临床综合征。其病理基础主要包括髓鞘丢失、轴突异常、动脉硬化和腔隙性梗死、微梗死、微出血和血管周围间隔改变[9]。认知障碍与脑白质损失程度相关, AIS 后较长时间内远端白质与认知功能相关。有证据表明,这可能与在认知功能中发挥作用的长关节纤维的损伤有关,如脱髓鞘、少突胶质细胞的丢失和轴突损伤[10]。进一步的证据表明脑白质疏松症可能会导致皮质下和皮质-皮质连接受损,进而导致认知功能障碍,特别是执行功能障碍[11]。长期高血压会通过降解弹性纤维和增加细胞/结缔组织成分来损伤血管,动脉硬化会阻塞小穿支动脉,导致小血管损伤[12],并使脑血管的自我调节能力变差,导致大脑对低灌注更加敏感。脑白质的血液供应主要来自深穿支动脉,因此它更容易受到低灌注的影响,进而加重脑白质的丢失。高 Hcy 会促进细胞外基质增殖,并可能导致血管内皮细胞基质金属蛋白酶-2 过度表达,从而导致血管基质损伤。Hcy 还可以增加氧自由基的产生,从而导致氧化损伤导致血管内皮功能受损[13]。导致脑低灌注和脑缺血,进一步加重脑白质疏松。认知障碍还可能与高 Hcy 诱导的神经毒性有关[14]。

高血糖可诱导缺血脑中乳酸积累和细胞内酸中毒,由此产生的酸中毒会增强脂质过氧化、活性氧的产生和线粒体功能障碍,从而加重缺血性脑损伤。其次,大多数糖尿病患者很可能存在胰岛素抵抗或葡萄糖耐量受损,这也已知与 AIS 后通过外周葡萄糖摄取减少和内皮功能障碍而加重的继发性神经元损伤有关。胰岛素活性降低会阻碍少突胶质细胞维持髓鞘存活,并增加活性氧或脂质过氧化物和促炎细胞因子的产生,胰岛素抵抗还会促进血脑屏障的损伤[15]。胰岛素抵抗的综合效应导致髓鞘的损伤和白质高信号的发展,在这种病理背景下,最近的研究表明注射胰岛素可以抑制脑白质病变的进展,可减少缺血性损伤的程度,并改善卒中后的功能结果[16]。第三,低颅压综合征(SIH)可能是卒中患者缺血损伤严重程度的标志。由于急性应激激素如皮质醇的释放,大面积缺血的患者可能会出现反应性高血糖。然而,SIH 不仅是严重卒中的附带现象,也是进一步神经元损伤的效应物。[17]

颈动脉粥样硬化斑块也是导致认知障碍的一个重要因素[18]。动脉粥样硬化导致血管容受性降低致使低灌注,进而可能导致大脑功能障碍。其次,动脉粥样硬化可能是其他致病途径的标志,如炎症和内皮功能障碍,这些途径可能导致大脑萎缩,导致认知能力下降。第三,特别是不稳定的颈动脉斑块,可能

导致脑栓塞,从而导致认知障碍。此外, AIS 患者血压变异性增加可能与认知障碍的发病机制有关[19]。研究表明, 血压的变异性与动脉粥样硬化、脑白质疏松和认知功能下降有关。

维生素 D 对大脑的健康和功能起着重要的作用, 维生素 D 通过 VDR 和维生素 D 激活酶 1 α -羟化酶对大脑产生各种影响, 这种酶广泛存在于人脑许多对认知至关重要的区域的神经元和胶质细胞中。维生素 D 通过多种途径参与预防神经退行性变, 包括抗氧化机制、调节免疫反应、调节钙稳态、抑制促炎剂和解毒[20]。骨化三醇(骨化三醇 1,25-(OH) 2D3)是维生素 D3 的活性代谢物, 通过抑制脊髓和大脑诱导型一氧化氮合酶的表达来抑制一氧化氮的产生, 高一氧化氮水平被认为参与炎症性疾病、神经退行性疾病和神经毒性。此外, 维生素 D 水平低会影响动脉粥样硬化斑块中的巨噬细胞和淋巴细胞的活性, 并促进动脉壁的慢性炎症、动脉粥样硬化和动脉壁炎症反应在认知功能障碍的发生中起着关键作用。[21]维生素 D 刺激神经发生, 并上调几种神经营养因子的合成, 这些神经营养因子对神经元的生存、发育和功能至关重要。维生素 D 被认为在基因转录水平参与神经生理学, 调节多种神经递质, 包括乙酰胆碱和多巴胺。[22]

对于已发生认知障碍的患者, 本研究经银杏二萜内酯治疗可通过统计分析发现获良好的治疗效果。本研究中认知障碍组患者治疗后的 Hcy、TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP、D-D 水平均显著低于治疗前, 这是因为银杏二萜内酯葡胺注射液是一种以银杏内酯 A、B、K (分别为 GA、GB、GK)为主要成分的新型注射剂。在这种注射剂中, 葡甲胺是一种特殊的碱性物质, 通过水解银杏二萜内酯的环来提高其溶解度, 解决了银杏二萜内酯生物利用度低的问题[23]。银杏类成分的神经保护作用的各种机制, 包括增加脑血流量, 通过降低 TNF- α 、IL-6、IL-8 和其他炎症介质的水平来抑制炎症, 减少活性氧的产生和抗氧化作用, 这些研究包括调节代谢途径, 改变小胶质细胞/巨噬细胞表型, 保护血脑屏障完整性, 增强星形胶质细胞活性/活性和促红细胞生成素的分泌[24]。这些化合物已经被证明可以减少局灶性和全局性脑缺血的神经元死亡, 也被用于治疗卒中后痴呆与认知功能障碍[25]。我们认为银杏内酯是一种安全的 PAF 拮抗剂, 可以降低出血事件的风险, 其中 GB 被认为是自然界中发现的最强大的 PAF 拮抗剂。

综上所述, PSCI 其发生受患者糖尿病史、高血压史、高 Hcy、颈动脉粥样硬化斑块、低维生素 D 水平等因素的影响。对于发生 PSCI 的患者加予银杏二萜内酯治疗, 可有效减轻炎症反应、活性氧的产生及神经功能损伤程度, 抗血小板聚集, 降低血液黏稠度, 且安全性较高。但本研究样本量较小, 结果结论有待在今后的研究中扩大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] 李淑恩, 郑伟城, 林显仙, 方学文, 潘一杏, 符小丽, 等. 脑梗死急性期低白蛋白血症与卒中后认知障碍相关性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(2): 75-79.
- [2] Sarfo, F.S., Akassi, J., Adamu, S., Obese, V. and Ovbiagele, B. (2017) Burden and Predictors of Poststroke Cognitive Impairment in a Sample of Ghanaian Stroke Survivors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **26**, 2553-2562. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.05.041>
- [3] 左洪州, 褚堃, 唐玲, 赵思斯, 卜晓青. 脑卒中后认知障碍血液学生物标志物的研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(4): 412-416.
- [4] Kulesh, A., Drobakha, V., Kuklina, E., Nekrasova, I. and Shestakov, V. (2018) Cytokine Response, Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **27**, 1752-1759. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.02.004>
- [5] 中国卒中学会, 卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519-531.
- [6] Ou, C., Li, C., An, X., Li, X., Guo, J. and Xu, K. (2020) Assessment of Cognitive Impairment in Patients with Cerebral Infarction by MMSE and MoCA Scales. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*, **30**, 342-343. <https://doi.org/10.29271/jcsp.2020.03.342>
- [7] 马琳. 脑卒中后认知障碍诊治现状[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 337-339.

- [8] 代瑞兰, 温晓妮, 李芳, 叶倩, 陈沛, 刘涛. 脑卒中后认知障碍的机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(7): 1558-1561.
- [9] Wallin, A., Román, G.C., Esiri, M., Kettunen, P., Svensson, J., Paraskevas, G.P., *et al.* (2018) Update on Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small-Vessel Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **62**, 1417-1441. <https://doi.org/10.3233/JAD-170803>
- [10] Kalaria, R.N. (2016) Neuropathological Diagnosis of Vascular Cognitive Impairment and Vascular Dementia with Implications for Alzheimer's Disease. *Acta Neuropathologica*, **131**, 659-685. <https://doi.org/10.1007/s00401-016-1571-z>
- [11] Yuan, J.L., Wang, S.K., Guo, X.J., Teng, L.L., Jiang, H., Gu, H., *et al.* (2017) Disconnections of Cortico-Subcortical Pathways Related to Cognitive Impairment in Patients with Leukoaraiosis: A Preliminary Diffusion Tensor Imaging Study. *European Neurology*, **78**, 41-47. <https://doi.org/10.1159/000477899>
- [12] Nam, K.W., Kwon, H.M., Jeong, H.Y., Park, J.H., Kim, S.H., Jeong, S.M., *et al.* (2017) Cerebral White Matter Hyperintensity Is Associated with Intracranial Atherosclerosis in a Healthy Population. *Atherosclerosis*, **265**, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.09.010>
- [13] Lu, Z.H., Li, J., Li, X.L., Ding, M., Mao, C.J., Zhu, X.Y. and Liu, C.F. (2019) Hypertension with Hyperhomocysteinemia Increases the Risk of Early Cognitive Impairment after First-Ever Ischemic Stroke. *European Neurology*, **82**, 75-85. <https://doi.org/10.1159/000504704>
- [14] Ma, H., Yan, F., Li, Z., Deng, M. and Qu, Q. (2014) Investigation on Plasma Homocysteine Level and Cognition in Population at High Risk for Stroke in Xi'an. *Chinese Journal of Epidemiology*, **35**, 769-772.
- [15] Takechi, R., Lam, V., Brook, E., Giles, C., Fimognari, N., Mooranian, A., Al-Salami, H., Coulson, S.H., Nesbit, M. and Mamo, J.C.L. (2017) Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **9**, Article No. 399. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00399>
- [16] Kellar, D., Lockhart, S.N., Aisen, P., Raman, R., Rissman, R.A., Brewer, J. and Craft, S. (2021) Intranasal Insulin Reduces White Matter Hyper-Intensity Progression in Association with Improvements in Cognition and CSF Biomarker Profiles in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 240-248. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.14>
- [17] Lee, M., Lim, J.S., Kim, Y., Lee, J.H., Kim, C.H., Lee, S.H., Jang, M.U., Oh, M.S., Lee, B.C. and Yu, K.H. (2021) Effects of Glycemic Gap on Post-Stroke Cognitive Impairment in Acute Ischemic Stroke Patients. *Brain Sciences*, **11**, Article No. 612. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050612>
- [18] Wang, A., Liu, X., Chen, G., Hao, H., Wang, Y. and Wang, Y. (2017) Association between Carotid Plaque and Cognitive Impairment in Chinese Stroke Population: The SOS-Stroke Study. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 3066. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02435-3>
- [19] Lattanzi, S., Luzzi, S., Provinciali, L. and Silvestrini, M. (2015) Blood Pressure Variability in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia: The Effect on the Rate of Cognitive Decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, **45**, 387-394. <https://doi.org/10.3233/JAD-142532>
- [20] 成乐, 赵海峰. 中国老年人维生素 D 摄入与认知障碍防治进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(5): 602-606.
- [21] Wang, A., Liu, J., Meng, X., Li, J., Wang, H., Wang, Y., *et al.* (2018) Association between Oxidized Low-Density Lipoprotein and Cognitive Impairment in Patients with Ischemic Stroke. *European Journal of Neurology*, **25**, 185-191. <https://doi.org/10.1111/ene.13497>
- [22] Chen, H., Liu, Y., Huang, G., Zhu, J., Feng, W. and He, J. (2018) Association between Vitamin D Status and Cognitive Impairment in Acute Ischemic Stroke Patients: A Prospective Cohort Study. *Clinical Interventions in Aging*, **13**, 2503-2509. <https://doi.org/10.2147/CIA.S187142>
- [23] Wang, S., Ouyang, B., Aa, J., Geng, J., Fei, F., Wang, P., Wang, J., Peng, Y., Geng, T., Li, Y., Huang, W., Wang, Z., Xiao, W. and Wang, G. (2016) Pharmacokinetics and Tissue Distribution of Ginkgolide A, Ginkgolide B, and Ginkgolide K after Intravenous Infusion of Ginkgo Diterpene Lactones in a Rat Model. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **126**, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.04.035>
- [24] Dong, Y., Li, H. and Dong, Q. (2020) The Effect of Intravenous Ginkgolide on Clinical Improvement of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Neurological Research*, **42**, 260-266. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1724462>
- [25] Wang, S.Y., A JY, Fei, F., Geng, J.L., Peng, Y., Ouyang, B.C., Wang, P., Jin, X.L., Zhao, Y.Q., Wang, J.K., Geng, T., Li, Y.J., Huang, W.Z., Wang, Z.Z., Xiao, W. and Wang, G.J. (2017) Pharmacokinetics of the Prototype and Hydrolyzed Carboxylic Forms of Ginkgolides A B and K Administered as a Ginkgo Diterpene Lactones Meglumine Injection in Beagle Dogs. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **15**, 775-784. [https://doi.org/10.1016/S1875-5364\(17\)30109-7](https://doi.org/10.1016/S1875-5364(17)30109-7)