

慢性硬膜下血肿复发的研究进展

任向荣¹, 李坤正^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年4月9日; 录用日期: 2022年5月3日; 发布日期: 2022年5月11日

摘要

慢性硬膜下血肿(chronic subdural hematoma, CSDH)是桥静脉撕裂所致, 常发生于50岁以上老人, 可无明确或仅轻微头部外伤史, 有的患者合并出血性疾病。目前手术治疗的方式主要包括钻孔冲洗引流术、内镜下血肿清除术、开颅血肿清除术及脑膜中动脉栓塞术。近年来对于CSDH术后复发原因的研究越来越多, 据统计, CSDH术后的复发率达2.5%~33%。最近, 对使用纤维蛋白溶解剂作为外科治疗的辅助手段来解决血肿复发问题的相关研究逐渐增加。有研究发现在CSDH术后患者中应用尿激酶可预防血肿复发。常规鞘内应用尿激酶和组织型纤溶酶原激活剂可能是治疗慢性硬膜下血肿的新方向。然而, 缺乏确凿的临床证据, 需要进一步的前瞻性对照研究来证实这种治疗策略的益处和安全性, 并确定最佳的药物和剂量方案。

关键词

慢性硬膜下血肿, 手术治疗, 尿激酶, 阿托伐他汀

Research Progress on Recurrence of Chronic Subdural Hematoma

Xiangrong Ren¹, Kunzheng Li^{2*}

¹Graduated School, Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Apr. 9th, 2022; accepted: May 3rd, 2022; published: May 11th, 2022

Abstract

Chronic subdural hematoma (CSDH) is caused by the tear of the bridging vein, and it often oc-

*通讯作者。

文章引用: 任向荣, 李坤正. 慢性硬膜下血肿复发的研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 3805-3812.

DOI: 10.12677/acm.2022.125549

curs in the elderly over 50 years old. There may be no clear history of or only minor head trauma, and some patients are complicated by bleeding diseases. The current surgical treatment methods mainly include drilling irrigation and drainage, endoscopic hematoma evacuation, craniotomy hematoma evacuation and middle meningeal artery embolization. In recent years, more and more studies have been conducted on the reasons for recurrence after CSDH surgery. According to statistics, the recurrence rate after CSDH surgery is 2.5%~33%. Recently, there has been an increase in the use of fibrinolytic agents as an adjunct to surgical treatment to address hematoma recurrence. Studies have found that the application of urokinase in patients after CSDH can prevent hematoma recurrence. Routine intrathecal application of urokinase and tissue plasminogen activator may be a new direction for the treatment of chronic subdural hematoma. However, conclusive clinical evidence is lacking and further prospective controlled studies are needed to confirm the benefit and safety of this treatment strategy and to determine the optimal drug and dosage regimen.

Keywords

Chronic Subdural Hematoma (CSDH), Surgical Treatment, Urokinase, Atorvastatin

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. 介绍

由于人口老龄化和相关内科疾病(如血液透析、抗凝剂和/或抗血小板治疗)的增加,发病率正在增加。作为一种常见于老年人的神经外科疾病, CSDH 在大多数患者中显示出良好的治疗效果。但是一些患者在手术治疗后出现复发。尽管文献[1]提出了 CSDH 复发的各种危险因素,但仍难以得出明确的结论。

2. 病因和发病机制

2.1. 颅脑创伤

关于 CSDH 出现的早期理论是颅脑创伤性损伤导致桥静脉撕裂[2] [3]。随着病情的发展,会导致血液大量积聚在硬脑膜下腔内,但是这个理论到目前为止仍存在争议:从一开始的缓慢静脉出血会迅速累积,从而在数日内引起如头痛头晕、恶心呕吐、偏瘫等有症状的出血。出现症状时大部分 CSDH 患者行 CT 检查时则能发现血肿的形成。然而,对于一部分 CSDH 患者 CT 扫描可能完全正常,没有出血迹象,但患者仍可在几周至几个月后慢慢发展为 CSDH。在 CSDH 中看到的跨越大脑凸面的血液样本也与来自与内侧静脉窦相邻的桥静脉的出血源不一致[4]。CSDH 在 CT 影像中多表现为低密度影,即陈旧性出血,但是也常发现 CT 影像显示混杂密度或者是高密度,提示有新鲜出血。随着病情的发展,硬膜下腔的血肿进一步增大,这说明血肿扩大的来源不单单是急性出血。

2.2. 炎症

也有人提出 CSDH 形成是由炎症引起。这并不是一个新的概念,早在 1857 年 Virchow 把这类情况称为“内出血性脑膜炎”[5]。这是根据假设细菌性脑膜炎正在驱动硬脑膜中的慢性炎症反应,导致纤维蛋白渗出和新毛细血管的生长。通过一系列的研究部分作者发现无菌性炎症和颅脑创伤可能是 CSDH 发展中共同存在的,并且创伤只需非常轻微[6]。炎症的目的是激活免疫系统来帮助组织或器官恢复,尽管炎

症具有正向的作用, 持续的炎症存在或者慢性炎症激活可能会导致病理情况出现。虽然炎症有助于修复受损的组织, 但随着时间的推移, CSDH 中的慢性炎症反应会使血肿周围产生被膜和血肿积累。一些炎症细胞能够促进血管生成, 支持该硬膜下腔新血管的发育。这些血管是未成熟的毛细血管, 允许微出血和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)等液体渗出形成新的硬膜下腔隙, 并再次出现炎症形成恶性循环, 从而使硬膜下血肿体积持续增大。Edlmann [7]等人认为参与新毛细血管形成的因子包括血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素 II (Ang II)和基质金属蛋白酶(MMPs) [8] [9] [10] [11] [12], 也就是形成血肿外膜的主要因素, 炎症因子主要包括白细胞介素(interleukin, IL)-1、IL-6、IL-8、IL-10。这些炎症介质可以使毛细血管内皮的通透性升高并释放组织纤溶酶原激活物(t-PA)。

2.3. 纤维蛋白

目前也有人提出, 血肿的形成与纤维蛋白溶解相关。导致硬脑膜内层炎症反应机化生成新的包膜, 新出现的包膜产生组织活化物质进入硬脑膜下腔, 激活凝血并出现级联反应, 将凝血酶原转化为凝血酶, 后者随后可以将纤维蛋白原切割成纤维蛋白, 从而形成凝块。纤维蛋白溶解是相反的过程, 纤维蛋白被分解成纤维蛋白/纤维蛋白原降解产物(FDP)并促进凝块再分解。纤维蛋白原降解产物主要包括纤维蛋白单体和 D-二聚体, D-二聚体抑制血小板聚集和纤维蛋白聚合, 而活化的纤溶酶会降解凝血因子 V、VIII 和 XI [13]。后果是血小板功能受损和凝血功能障碍[14]。所以在许多老年人中, 长期应用抗血小板药物或者抗凝药物治疗时, 由于缺少凝血酶原, 外膜中的毛细血管持续渗出, 导致硬膜下血肿不断增大。

2.4. 水通道蛋白

还有一些其他标志物和细胞类型与炎症和血管生成没有直接关系, 但它们可能仍然具有潜在的重要作用。例如水通道蛋白(aquaporin, AQP), 是一种位于人体生物膜中的水通道蛋白, 在维持水稳态中起主要作用[15]。AQP 有 14 种异构体, 分布于全身, 参与各种生物功能。其中 AQP-1、4 和 9 主要在人类的中枢神经系统中表达[16]。此外, AQP-4 主要在血-脑和脑-CSF 界面处的室管膜细胞和神经胶质细胞的基地外侧膜中表达并参与了其间水的运动[17]。有研究发现 AQP-1 在 CSDH 外膜的毛细血管窦中表达[18], AQP-4 在 CSDH 患者血肿外膜的毛细血管内皮中表达[19]。血管内皮为频繁炎症细胞侵袭的目标区域, 而 AQP-4 可能液体流向硬膜下腔的主要原因有潜在的作用, 有助于 CSDH 的发生和血肿扩大。

3. CSDH 复发

3.1. 复发的概念

影像学检查提示血肿体积再次增大和(或)神经症状如头痛、步态障碍或偏瘫加重, 需要在初次手术后 90 天内再次手术治疗[20]。

3.2. 复发的原因

手术没有把硬膜下血肿清除完全, 其中一些 CSDH 患者头颅 CT 显示血肿呈混杂密度, 中间有分隔, 此类患者单纯用引流管冲洗容易有部分血肿残留, 血肿机化后再次形成新的包膜, 再次出血可形成新的血肿; 包膜过厚, 行手术后脑组织复位差; 老年患者通常患有脑白质病变或者脑萎缩, 导致硬膜下的腔隙变大, 在行钻孔冲洗引流术后仍然无法使脑组织完全复位, 导致硬膜下腔留有较大空间, 脑脊液逐渐侵入时, 可能再次撕裂桥静脉导致再次出血[21]。

除了这些原因以外, 还有上述提到过的凝血功能障碍如尿毒症患者长期行血液透析, 部分高血压患者长期口服抗血小板药物, 部分房颤、关节置换术后患者口服抗凝药物等。此类患者通常表现为凝血功能障碍或者血小板功能异常, 导致血管内凝血途径无法正常进行而出现血肿再次复发。

无菌性炎症在 CSDH 复发中也起到非常关键的作用。其中主要作用途径为炎症介质反复刺激血肿, 导致未经手术清除干净的血肿或者新发的出血机化, 在血肿表面形成包膜, 并且在包膜中还有部分新生毛细血管, 这些血管通常是不成熟的, 这就意味着部分红细胞和脑脊液可以随意出入血管。在渗透压和水通道蛋白的作用下, 新生毛细血管中的红细胞和脑脊液可以再次进入血肿腔, 形成新的硬膜下血肿。

4. 影像学表现

也有学者提出, CSDH 患者术前影像学表现往往也提示预后, 观察的指标主要有中线偏移程度、血肿量和血肿 CT 的 HU 值。多项研究表明当 CSDH 患者头颅 CT 提示中线偏移超过 10 mm 的患者的复发率高于中线偏移低于 10 mm 的患者; 双侧 CSDH 患者的血肿复发率高于单侧 CSDH 患者; CSDH 厚度大于 20 mm 的患者的复发率高于血肿厚度小于 20 mm 的患者; 高密度和混合密度血肿患者的 CSDH 复发率高于均质低密度和等密度血肿患者; 血肿量大于 121 ml 时, 血肿复发率较高。此外, 在头颅 MRI 结果对比显示 DWI 呈高信号时 CSDH 复发率更高。

所以我们在治疗 CSDH 过程中, 可以根据患者术前的影像资料, 进行患者预后的初步判断血肿复发的概率, 以指导下一步治疗, 如针对性的干预血肿复发。

5. 治疗方法

5.1. 手术治疗

5.1.1. 钻孔引流术

该术式的应用已有多年历史, 到目前为止依然是治疗 CSDH 的首选治疗术式, 对于术后复发的预防是目前探究的重要方向之一。钻孔引流术主要包括双孔钻孔引流术和单孔钻孔引流术。许多研究通过对这两种术式比较, 大多数研究认为单孔和双孔钻孔引流术治疗预后无明显差异, 也有部分研究认为单孔钻孔引流术相对与双孔对患者的损伤更小, 因此也有人推荐使用单孔钻孔引流术。也有一些研究发现双孔引流术后患者比用单孔的血肿复发率得到明显改善, 故也有人推荐使用双孔钻孔引流术。此类研究并未进行多中心大样本的研究, 结果容易被其他因素影响, 如药物、生活习惯、卫生医疗条件等, 所以产生这样的差异。

5.1.2. 开颅血肿清除术

目前在 CSDH 治疗中开颅血肿清除术很少作为首选术式, 因为该术式存在对患者损伤较大, 切口愈合时间长, 易引起颅内感染等问题, 所以常作为钻孔引流术后复发的补救措施, 或者颅内血肿信号不均一, 即高密度或者混杂密度, 常常提示血肿有分隔或血肿周围形成包膜, 此时行钻孔引流术通常无法完全清除颅内血肿, 引起血肿复发。所以此时应当首选开颅血肿清除。

5.1.3. 内镜下血肿清除术

有条件的医院还可以行内镜下血肿清除术。目前也有越来越多的医生和患者接受了这种治疗方式。相比之下, 在可视下操作可减少对大脑的损伤, 清除血肿更不容易有残留, 但是手术费用相对较高, 如若患者、医院条件允许, 也可选用内镜下血肿清除术。

5.1.4. 脑膜中动脉栓塞术

脑膜中动脉栓塞术目的是尽量减少硬膜下腔的供血, 以达到减少硬膜下血肿复发的风险, 主要的方法为注射聚乙烯醇颗粒对血肿外膜血管的封闭, 术后 2 周内未出血即, 分别于术后 1 个月/2 个月/3 个月甚至 6 个月进行随诊[22]。Kim 研究发现围手术期 MMA 栓塞术可作为对 1 次或多次复发的 CSDH 耐药

患者的侵入性最小、最有效的治疗手段[22]。我们仍需要高质量的多中心、大样本、前瞻性随机对照试验来进一步验证其有效性。

5.2. 药物治疗

5.2.1. 地塞米松

类固醇可能是 CSDH 非手术治疗的一种选择。已知地塞米松具有抗炎作用并具有抗血管生成作用。在过去的几十年中, 多项研究评估了地塞米松作为单一疗法或作为钻孔引流术的辅助疗法[20] [23]-[28]。Hutchinson 等人的研究中发现单独使用地塞米松治疗 CSDH 并没有可靠的证据证明可以有效促进血肿吸收, 但作为钻孔引流术的辅助治疗时, 可以明显降低血肿的复发率, 这在女性中尤为明显[29]。地塞米松是一种非侵入性治疗, 在一些患者中, 这种治疗缩短了住院时间, 使其与 BHC 相比更具成本效益。但是我们也应该关注地塞米松引起的全因死亡率和潜在不良事件的风险升高, 其中不良事件主要包括糖尿病、感染和手术切口愈合[30]。使用地塞米松治疗 CSDH 的研究中的死亡率在 0.8% 和 4% 之间变化[31]。所以我们在治疗 CSDH 时, 应该慎重考虑地塞米松的必要性。

5.2.2. 阿托伐他汀

阿托伐他汀是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的合成竞争性抑制剂, 可将 HMG-CoA 还原为甲羟戊酸, 这是肝脏胆固醇生物合成的限速酶。除了在降低血脂、胆固醇水平方面的作用外, 也有研究发现, 阿托伐他汀在治疗 CSDH 时有一定的疗效。研究发现阿托伐他汀还能促进血管生成和减少炎症, 这两者都与 CSDH 的形成有关[32] [33] [34] [35]。江荣才[36]等人的一项随机临床试验发现: 阿托伐他汀作为单一疗法对非手术治疗轻度至中度 CSDH 患者的有效, 可加速血肿吸收、减轻患者的神经功能障碍、减少手术的发生率。并且在试验期间并未出现因口服阿托伐他汀出现的严重并发症或者导致患者死亡的情况, 仅有少数患者出现轻度肝、肾功能异常、复视、展神经麻痹以及瘙痒等并发症, 但无需接受治疗。所以在治疗 CSDH 过程中, 阿托伐他汀既可以作为单一疗法进行治疗, 又可以作为钻孔引流术的补充治疗。

5.2.3. 血管紧张素转换酶抑制剂(Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, ACEI)

血管紧张素转换酶(ACE)是肾素 - 血管紧张素系统的关键组成部分, 通过调节全身血容量来调控血压[37]。它通过去除二肽组氨酸 - 亮氨酸将无活性的十肽血管紧张素 I 转化为有活性的八肽血管收缩剂血管紧张素 II 来升高血压[38]。所以这种药物一般都被用于控制高血压。研究发现 ACEI 类药物具有减少血肿壁中未成熟血管的形成并且防止这些血管出血[39], 从而减少 CSDH 的手术率[40]。有一项研究显示该药物不会对钻孔引流术后增加血肿复发的风险, 但是在另外的研究中还发现该药物会增加出血和血肿复发的风险[41] [42]。造成出血和复发的原因目前仍不清楚。有一种解释是 ACEI 抑制缓激肽和 ACE (激肽酶 II) 对 P 物质的降解, 导致血管扩张剂和血浆外渗[43]。

5.2.4. 尿激酶

目前也有对钻孔术后药物补充治疗的研究, 如尿激酶。尿激酶是一种纤溶酶原激活物, 可使纤维蛋白降解使血凝块溶解, 常用于急性脑梗死的溶栓治疗[44]。尿激酶在血流中因 α ——巨球蛋白抑制而失活, 所以我们在局部用尿激酶时, 很少出现全身性反应, 如凝血功能异常、局部或者全身出血[45]。通常情况下应用于血液透析的抗凝和急性脑梗、急性肺栓塞患者的溶栓治疗。但是这种药物的副作用也是显而易见的, 如出血。目前没有明确的报道称通过管道将低浓度的尿激酶注入硬脑膜下腔导致出血。且在大部分的研究中表明, 行钻孔引流术后的 CSDH 患者通过引流管注入低浓度尿激酶可以从中获益。

目前有研究发现尿激酶局部用药对于 CSDH 钻孔引流术后患者可减少术后复发率。李德辉等人的研究发现术后以 10,000 U/ml 尿激酶 + 0.9% 氯化钠注射液 2~3 ml 经粉碎针注入血肿腔内, 引流管夹闭后将血肿溶化成血水, 并于 3~4 h 后打开封闭的引流管, 每日 1~2 次可有效提高血肿清除率, 减少并发症的发生, 并且改善术后生活质量, 降低血肿复发率[46]。也有许多研究中使用了不同剂量的尿激酶并且取得了积极的效果, 但是确凿的证据依然不足。

6. 结论

随着对 CSDH 的研究进一步深入, 我们可能会对发病机制有新的认识, 并根据这些新发病机制发现新的治疗手段。对于目前来说, 出现症状的 CSDH 患者首选治疗仍为手术治疗, 常用的手术方式为钻孔引流术, 并且在钻孔后置入硬膜外引流管可减少血肿的复发。尽管缺乏确凿的证据, 但杨舟山[47]、王进进[48]、王亚飞[49]等研究结果表明, 纤维蛋白溶解剂的辅助使用是安全的, 并且可以促进血肿引流, 减少复发。CSDH 患者可能会从这种治疗策略中受益, 虽然延长术后引流可能增加感染并发症的风险。可以针对性地对尿激酶在治疗 CSDH 过程中, 注入尿激酶后, 药物对血肿腔的渗透压改变、对新生血管的影响以及再出血进行相关研究, 来验证尿激酶治疗的有效性。需要进一步研究以前瞻性对照临床试验的形式比较纤溶药物的不同类型和给药方案。

参考文献

- [1] Han, M.H., il Ryu, J., Kim, C.H., *et al.* (2016) Predictive Factors for Recurrence and Clinical Outcomes in Patients with Chronic Subdural Hematoma. *Journal of Neurosurgery*, **127**, 1117-1125. <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS16867>
- [2] Ayub, K. and Yarnell, O.P. (1969) Subdural Haematoma after Whiplash Injury. *The Lancet*, **294**, 237-239. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(69\)90005-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)90005-1)
- [3] Markwalder, T.M. (1981) Chronic Subdural Hematomas: A Review. *Journal of Neurosurgery*, **54**, 637-645. <https://doi.org/10.3171/jns.1981.54.5.0637>
- [4] Inglis, K. (1946) Subdural Haemorrhage, Cysts and False Membranes: Illustrating the Influence of Intrinsic Factors in Disease When Development of the Body Is Normal. *Brain*, **69**, 157-194. <https://doi.org/10.1093/brain/69.3.157>
- [5] Schwartz, A.B. (1916) The Etiology of Pachymeningitis Hemorrhagica Interna in Infants. *American Journal of Diseases of Children*, **11**, 23-32. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1916.04110070034004>
- [6] Putnam, T.J. and Cushing, H. (1925) Chronic Subdural Hematoma: Its Pathology, Its Relation to Pachymeningitis Hemorrhagica and Its Surgical Treatment. *Archives of Surgery*, **11**, 329-393. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1925.01120150002001>
- [7] Edlmann, E., Giorgi-Coll, S., Whitfield, P.C., *et al.* (2017) Pathophysiology of Chronic Subdural Haematoma: Inflammation, Angiogenesis and Implications for Pharmacotherapy. *Journal of Neuroinflammation*, **14**, 1-13. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-0881-y>
- [8] Nanko, N., Tanikawa, M., Mase, M., *et al.* (2009) Involvement of Hypoxia-Inducible Factor-1 α and Vascular Endothelial Growth Factor in the Mechanism of Development of Chronic Subdural Hematoma. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **49**, 379-385. <https://doi.org/10.2176/nmc.49.379>
- [9] Ito, H., Komai, T. and Yamamoto, S. (1978) Fibrinolytic Enzyme in the Lining Walls of Chronic Subdural Hematoma. *Journal of Neurosurgery*, **48**, 197-200. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.48.2.0197>
- [10] Murakami, H., Hirose, Y., Sagoh, M., *et al.* (2002) Why Do Chronic Subdural Hematomas Continue to Grow Slowly and Not Coagulate? Role of Thrombomodulin in the Mechanism. *Journal of Neurosurgery*, **96**, 877-884. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.5.0877>
- [11] Hohenstein, A., Erber, R., Schilling, L., *et al.* (2005) Increased mRNA Expression of VEGF within the Hematoma and Imbalance of Angiopoietin-1 and-2 mRNA within the Neomembranes of Chronic Subdural Hematoma. *Journal of Neurotrauma*, **22**, 518-528. <https://doi.org/10.1089/neu.2005.22.518>
- [12] Nakagawa, T., Kodera, T. and Kubota, T. (2000) Expression of Matrix Metalloproteinases in the Chronic Subdural Haematoma Membrane. *Acta Neurochirurgica*, **142**, 61-66. <https://doi.org/10.1007/s007010050008>
- [13] Kwaan, H.C. (1972) Disorders of Fibrinolysis. *Medical Clinics of North America*, **56**, 163-176.

- [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)32432-4](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)32432-4)
- [14] Fujisawa, H., Ito, H., Saito, K., *et al.* (1991) Immunohistochemical Localization of Tissue-Type Plasminogen Activator in the Lining Wall of Chronic Subdural Hematoma. *Surgical Neurology*, **35**, 441-445. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(91\)90177-B](https://doi.org/10.1016/0090-3019(91)90177-B)
- [15] Agre, P. (2006) The Aquaporin Water Channels. *Proceedings of the American Thoracic Society*, **3**, 5-13. <https://doi.org/10.1513/pats.200510-109JH>
- [16] Zelenina, M. (2010) Regulation of Brain Aquaporins. *Neurochemistry International*, **57**, 468-488. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.03.022>
- [17] Nielsen, S., Nagelhus, E.A., Amiry-Moghaddam, M., *et al.* (1997) Specialized Membrane Domains for Water Transport in Glial Cells: High-Resolution Immunogold Cytochemistry of Aquaporin-4 in Rat Brain. *Journal of Neuroscience*, **17**, 171-180. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-01-00171.1997>
- [18] Basaldella, L., Perin, A., Orvieto, E., *et al.* (2010) A Preliminary Study of Aquaporin 1 Immunolocalization in Chronic Subdural Hematoma Membranes. *Journal of Clinical Neuroscience*, **17**, 905-907. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2009.11.010>
- [19] Utsuki, S., Oka, H., Kijima, C., *et al.* (2012) Role of Saireito in Postoperative Chronic Subdural Hematoma Recurrence Prevention. *Journal of Traditional Medicines*, **29**, 137-142.
- [20] Hori, Y.S., Ebisudani, Y., Aoi, M., *et al.* (2018) Elevated Serum Fibrinogen Degradation Products on Admission Is a Novel Predictive Factor for Recurrence of Chronic Subdural Hematoma. *World Neurosurgery*, **118**, e753-e757. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.07.039>
- [21] 宗海亮, 许洪升, 何晓光, 尚明. 慢性硬膜下血肿钻孔术并发症的临床研究[J]. 中国继续医学教育, 2021, 13(7): 150-153.
- [22] Srivatsan, A., Mohanty, A., Nascimento, F.A., *et al.* (2019) Middle Meningeal Artery Embolization for Chronic Subdural Hematoma: Meta-Analysis and Systematic Review. *World Neurosurgery*, **122**, 613-619. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.11.167>
- [23] Bender, M.B. and Christoff, N. (1974) Nonsurgical Treatment of Subdural Hematomas. *Archives of Neurology*, **31**, 73-79. <https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490380021001>
- [24] Pichert, G. and Henn, V. (1987) Conservative Therapy of Chronic Subdural Hematomas. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, **117**, 1856-1862.
- [25] Sun, T.F.D., Boet, R. and Poon, W.S. (2005) Non-Surgical Primary Treatment of Chronic Subdural Haematoma: Preliminary Results of Using Dexamethasone. *British Journal of Neurosurgery*, **19**, 327-333. <https://doi.org/10.1080/02688690500305332>
- [26] Delgado-López, P.D., Martín-Velasco, V., Castilla-Díez, J.M., *et al.* (2009) Dexamethasone Treatment in Chronic Subdural Haematoma. *Neurocirugia*, **20**, 346-359. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(09\)70154-X](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(09)70154-X)
- [27] Dran, G., Berthier, F., Fontaine, D., *et al.* (2007) Effectiveness of Adjuvant Corticosteroid Therapy for Chronic Subdural Hematoma: A Retrospective Study of 198 Cases. *Neuro-chirurgie*, **53**, 477-482. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2007.09.146>
- [28] Thotakura, A.K. and Marabathina, N.R. (2015) Nonsurgical Treatment of Chronic Subdural Hematoma with Steroids. *World Neurosurgery*, **84**, 1968-1972. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.044>
- [29] Qian, Z., Yang, D., Sun, F., *et al.* (2017) Risk Factors for Recurrence of Chronic Subdural Hematoma after Burr Hole Surgery: Potential Protective Role of Dexamethasone. *British Journal of Neurosurgery*, **31**, 84-88. <https://doi.org/10.1080/02688697.2016.1260686>
- [30] Hutchinson, P.J., Edlmann, E., Bulters, D., *et al.* (2020) Trial of Dexamethasone for Chronic Subdural Hematoma. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2616-2627. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020473>
- [31] Wang, X., Song, J., He, Q. and You, C. (2021) Pharmacological Treatment in the Management of Chronic Subdural Hematoma. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 684501. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.684501>
- [32] Berghauer Pont, L.M.E., Dirven, C.M.F., Dippel, D.W.J., *et al.* (2012) The Role of Corticosteroids in the Management of Chronic Subdural Hematoma: A Systematic Review. *European Journal of Neurology*, **19**, 1397-1403. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03768.x>
- [33] Youssef, S., Stüve, O., Patarroyo, J.C., *et al.* (2002) The HMG-CoA Reductase Inhibitor, Atorvastatin, Promotes a Th2 Bias and Reverses Paralysis in Central Nervous System Autoimmune Disease. *Nature*, **420**, 78-84. <https://doi.org/10.1038/nature01158>
- [34] Wang, B., Sun, L., Tian, Y., *et al.* (2012) Effects of Atorvastatin in the Regulation of Circulating EPCs and Angiogenesis in Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of the Neurological Sciences*, **319**, 117-123. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.04.015>

- [35] Li, Z., Wang, B., Kan, Z., *et al.* (2012) Progesterone Increases Circulating Endothelial Progenitor Cells and Induces Neural Regeneration after Traumatic Brain Injury in Aged Rats. *Journal of Neurotrauma*, **29**, 343-353. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.1807>
- [36] Araújo, F.A., Rocha, M.A., Mendes, J.B., *et al.* (2010) Atorvastatin Inhibits Inflammatory Angiogenesis in Mice through Down Regulation of VEGF, TNF- α and TGF- β 1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **64**, 29-34. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2009.03.003>
- [37] Jiang, R., Zhao, S., Wang, R., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Atorvastatin for Chronic Subdural Hematoma in Chinese Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **75**, 1338-1346. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2030>
- [38] Logan, J.W. (1990) Diet and Free Radicals in Cot Death. *New Zealand Medical Journal*, **103**, 592.
- [39] Coates, D. (2003) The Angiotensin Converting Enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **35**, 769-773. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2030>
- [40] Ito, H., Yamamoto, S., Komai, T., *et al.* (1976) Role of Local Hyperfibrinolysis in the Etiology of Chronic Subdural Hematoma. *Journal of Neurosurgery*, **45**, 26-31. <https://doi.org/10.3171/jns.1976.45.1.0026>
- [41] Weigel, R., Hohenstein, A., Schlickum, L., *et al.* (2007) Angiotensin Converting Enzyme Inhibition for Arterial Hypertension Reduces the Risk of Recurrence in Patients with Chronic Subdural Hematoma Possibly by an Antiangiogenic Mechanism. *Neurosurgery*, **61**, 788-792. <https://doi.org/10.3171/jns.1976.45.1.0026>
- [42] Neidert, M.C., Schmidt, T., Mitova, T., *et al.* (2016) Preoperative Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Usage in Patients with Chronic Subdural Hematoma: Associations with Initial Presentation and Clinical Outcome. *Journal of Clinical Neuroscience*, **28**, 82-86. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.09.022>
- [43] Poulsen, F.R., Munthe, S., Soe, M., *et al.* (2014) Perindopril and Residual Chronic Subdural Hematoma Volumes Six Weeks after Burr Hole Surgery: A Randomized Trial. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **123**, 4-8. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.05.003>
- [44] 李逢佳, 李强, 杨红. 钻孔引流术加尿激酶治疗慢性硬膜下血肿 96 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(34): 8472.
- [45] 王安睿, 庄永辉, 戴成国, 等. 微创引流尿激酶血肿腔注射治疗慢性硬膜下血肿 66 例临床分析[J]. 昆明医学院学报, 2011, 32(9): 57-59.
- [46] Kostis, W.J., Shetty, M., Chowdhury, Y.S., *et al.* (2018) ACE Inhibitor-Induced Angioedema: A Review. *Current Hypertension Reports*, **20**, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0859-x>
- [47] 杨舟山, 蔡恩源. 单纯钻孔引流法与钻孔尿激酶注入引流法治疗慢性硬膜下血肿的效果比较[J]. 中国处方药, 2015, 13(1): 106.
- [48] 王进进, 施辉, 董文胜, 樊拥军, 朱家球, 邵世珂. 微创钻孔引流联合尿激酶和阿托伐他汀对慢性硬膜下血肿患者术后神经功能及复发率的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(4): 222-227.
- [49] 王亚飞, 王国伟, 张轩宇, 崔政, 郑虎林, 霍龙伟. 微创硬通道钻孔不冲洗、尿激酶溶解引流联合口服阿托伐他汀治疗慢性硬膜下血肿的临床研究[J]. 川北医学院学报, 2020, 35(5): 898-901.