



电子、语音版

·综述·

动脉瘤破裂性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 治疗新进展

袁勇, 丁新民

山西医科大学第三医院/山西白求恩医院/山西医学科学院/同济山西医院, 山西 太原 030032

摘要: 脑血管痉挛(CVS)会引起脑血管的收缩,从而扰乱血管错综复杂的调控系统。它是蛛网膜下腔出血后残疾和死亡的主要原因之一,也是造成迟发性脑缺血及神经功能障碍的驱动因素。目前临床上对于 CVS 的治疗选择还很少,药物疗法主要有诱发性升压疗法、钙通道阻滞剂、血管扩张剂、磷酸二酯酶抑制剂、他汀类药物、抗痉挛剂、促红细胞生成剂、内皮素受体拮抗剂等。非药物疗法主要有血管扩张剂的血管内干预、机械血管成形术等。CVS 的发病机制至今尚未完全阐明,尚无一种有效的治疗方法可以用来治疗 CVS。随着人们对其潜在发病机制认识和理解的扩大,可能会找到好的治疗靶点。在蛛网膜下腔出血后,神经炎症和微凝块的形成是引起血管痉挛和迟发性脑缺血的新兴机制。迄今为止最有希望的疗法是调节一氧化氮或内皮素通路,并通过抑制痉挛的作用获益。钙通道阻滞剂的进一步研究也在进行中,以更好地了解有关血管痉挛的作用机制。尼莫地平能使蛛网膜下腔出血患者的血管舒张,改善神经系统症状,可以在一定程度上防止迟发性脑缺血,但对蛛网膜下腔出血后的死亡率影响不大。因此,针对不同机制的联合治疗可能是更理想的方法。该文对近年来有关 CVS 的治疗方法进行综述。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(3): 60–65]

关键词: 动脉瘤;蛛网膜下腔出血;脑血管痉挛;延迟性脑缺血;药物疗法;治疗进展。

中图分类号: R743

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.03.012

New advances in the treatment of cerebral vasospasm after ruptured aneurysmal subarachnoid hemorrhage

YUAN Yong, DING Xinmin

Third Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, Shanxi 030032, China

Corresponding author: DING Xinmin, Email: ddrankey@163.com

Abstract: Cerebral vasospasm (CVS) may cause cerebral vasoconstriction and thus disrupt the complex vascular regulatory system. CVS is one of the leading causes of disability and death after subarachnoid hemorrhage, as well as a driving factor for delayed cerebral ischemia and neurological deficits. At present, there are few treatment options for CVS in clinical practice. Drug therapies mainly include induced blood pressure elevation, calcium channel blockers, vasodilators, phosphodiesterase inhibitors, statins, antispasmodic drugs, erythropoiesis-stimulating agents, and endothelin-receptor antagonists, and non-pharmacological therapies include intravascular intervention with vasodilators and mechanical angioplasty. The pathogenesis of CVS remains unknown at present, and there is still a lack of effective therapies for CVS. With the deep understanding of the potential pathogenesis of CVS, it may be possible to find good therapeutic targets. Neuroinflammation and microthrombosis are new mechanisms that contribute to vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Up to now, the most promising therapeutic approach is to modulate nitric oxide or endothelin pathways and benefit from the effect of inhibiting spasm. Further studies are being conducted for calcium channel

收稿日期:2022-09-21;修回日期:2023-02-08

作者简介:袁勇,(1996—),男,硕士研究生,主要从事脑血管疾病的研究。

通信作者:丁新民,(1975—),男,主任医师,博士,主要从事脑血管病及颅内肿瘤的研究。Email: ddrankey@163.com。

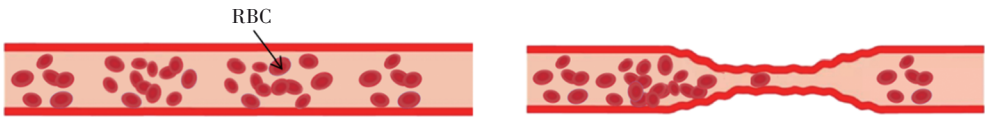
blockers to better understand their mechanisms of action in vasospasm. Nimodipine can cause vasodilation in patients with subarachnoid hemorrhage, improve neurological symptoms, and prevent delayed cerebral ischemia to a certain degree, but it has little effect on mortality after subarachnoid hemorrhage. Therefore, multimodal combination therapy targeting different mechanisms may be a better option. This article reviews the therapies for CVS in recent years.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(3): 60–65]

Keywords: arterial aneurysm; subarachnoid hemorrhage; cerebral vasospasm; delayed cerebral ischemia; pharmacotherapy; treatment advance

脑血管痉挛(cerebral vascular spasm, CVS)是指颅内大、中型动脉狭窄(见图1),最常见于动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)的后遗症,其致残率和致死率都很高。因此,对aSAH患者进行积极治疗,可以有效地改善其预后。但是直到现在,CVS的治疗还没有一个清晰的标准方案,没有一种方法能单独用于治疗。尼莫地平已被广泛应用于提高神经功

能的预后,是临床上治疗时使用最多的一种药物;在有症状的血管痉挛和脑部缺血的患者中,多使用腔内球囊成形术;预防性“3H”疗法,克拉生坦疗法,以及动脉内灌注罂粟碱在使用过程中已经逐渐被废弃,目前,有很多新的药物和治疗手段在治疗CVS中扮演着重要角色,但是,要证实其有效性,还有待更多的临床试验。现就aSAH后CVS的治疗进展进行综述,并对其进行汇总(见表1)。



RBC 为红细胞
图1 正常血管与痉挛血管

表1 aSAH后血管痉挛不同治疗方式汇总

疗法或药物	治疗原理	治疗要点	临床优点	临床缺点
诱发性升压疗法	提高脑血流量及脑组织的氧合。	适用于有症状、血液容量正常的患者。	可以扭转神经功能缺陷。	存在动脉瘤破裂再出血的风险。
尼莫地平	直接作用于血管平滑肌,阻断钙离子跨膜流动。	尽早开始服用,每4 h使用60 mg,持续21 d。	减少DCI,改善神经功能的预后。	全身性低血压。
法舒地尔	主要拮抗细胞内钙离子,有效扩张脑实质血管。	与尼莫地平联合应用疗效优于单药。	血管扩张作用强大,对全身血压影响较小,安全性高。	缺少大规模临床研究。
镁剂	阻断钙通道,阻止谷氨酸的释放。	建议保持镁的水平在正常范围内。	神经保护作用。	低钙、低血压等诸多不良反应。
内皮素受体拮抗剂(克拉生坦)	拮抗血管收缩因子(内皮素受体-1)。	临床上已不再使用。	减轻CVS。	对死亡率和预后无明显影响,并发症较常见。
NO合成促进剂	影响血管内皮细胞,舒张血管。	临床使用受到限制。	舒张血管。	全身性血压。
他汀类药物	抗炎;提高内皮型一氧化氮合酶的活性及内皮细胞的功能。	临床上常规应用的治疗手段。	安全性高,大剂量的应用,并发症也非常少见。	对CVS的疗效尚不明确。
抗血小板药(西洛他唑)	抑制细胞毒性微血栓形成;抑制磷酸二酯酶-3,提高cAMP浓度,舒张脑动脉。	未常规使用。	可减少血管痉挛、脑梗死和预后不良的影响。	缺乏大规模的多中心试验。
抗凝药(肝素)	抗炎。	仅常规用作预防静脉血栓。	对血管痉挛有一定的疗效。	可能使出血量轻微增加。
非甾体类抗炎药	抗炎。	不常规使用。	缓解早期脑损害。	缺乏进一步研究。
甲泼尼龙	抗炎。	不常规使用。	神经保护功能。	缺乏进一步研究。
米诺环素	抗炎。	不常规使用。	神经保护功能。	缺乏进一步研究。
自由基清除剂(替拉扎德)	清除自由基;抗氧化。	未在临床中应用。	神经保护功能。	疗效不明确。
白蛋白	抗氧化;抗炎。	不常规使用。	神经保护功能。	缺乏进一步研究。
二十碳五烯酸	阻断鞘氨醇磷酸化胆碱-Rho激酶途径。	未在临床中应用。	在动物实验中有抑制CVS的作用。	缺少临床试验。

续表 1

疗法或药物	治疗原理	治疗要点	临床优点	临床缺点
促红细胞生成素	不明确。	不常规使用。	神经保护作用,减少 CVS 和 DCI 的发生,预后较好。	疗效不明确。
枸橼酸西地那非	提高 cGMP 的浓度,使血管舒张。	不常规使用。	动物实验能扩张脑血管。	缺少临床试验。
去铁胺	阻断血红蛋白的神经毒性效应。	不常规使用。	神经保护功能。	缺乏进一步研究。
尼卡地平植入物	阻断钙通道。	不常规使用。	降低 CVS 及延迟性神经功能缺损的发生率。	疗效不明确。
中药(丹参、银杏、葛根、川芎等)	抗炎、抗水肿、抗氧化、抗血小板、抗白细胞聚集,作用于血管内皮细胞。	不常规使用。	改善神经功能预后。	疗效不明确。
动脉内注射药物(罂粟碱)	舒张脑部及冠状动脉血管,提高血液流动速率,促进血液循环。	不推荐使用。	改善血管痉挛。	持续时间较短;不良反应多。
腔内球囊血管成形术	以机械扩张的方式,清除平滑肌细胞或细胞外基质,促进血管扩张,提高脑血流。	治疗难治性脑动脉瘤症状性、局灶性血管痉挛;不作为预防性治疗手段。	有效地改善临床症状,减少住院病死率。	可引起血管损害,可能会引起较严重的延迟性动脉狭窄。
鞘内或脑室内疗法	直接清除血液。	不推荐使用。	增加血管痉挛区域的药物浓度,改善预后。	缺少大范围试验。
亚低温疗法	影响神经递质释放、自由基和一氧化氮的生成。	作为急性颅内压升高的治疗方法。	改善预后。	疗效不确定。
三叉神经电刺激	直接调整脑血液循环。	未在临床中应用。	舒张脑血管。	缺少临床试验。

1 药物疗法

1.1 诱发性升压疗法

“3H”疗法(高血压,高血容量,血液稀释)因存在许多严重的并发症,已基本不再使用,近年来,有学者提出的“3N”疗法受到了广泛地关注,即保持正常的血液容量、血压和血液黏度。但对于那些有症状、血液容量正常的 CVS 患者,诱发高血压不仅可以提高脑血流,还可以提高脑组织的氧合,从而帮助扭转神经功能缺陷^[1]。血压升高需要借助于升压药,去氧肾上腺素、多巴胺、去甲肾上腺素等都是常用药物,目前已经证明,上述 3 种药物都有提高脑血流量和改善神经功能的作用。当前对于升高血压没有明确的限制,但是在使用过程中要考虑存在动脉瘤破裂再次出血的风险。

1.2 钙通道阻断药

钙通道阻断药具有直接作用于血管平滑肌、阻断钙离子跨膜流动等优点,从而起到减轻血管痉挛的作用。尼莫地平已经在临床上广泛使用,现建议在 SAH 后尽早开始服用,每间隔 4 h 使用 60 mg,持续使用约 21 d,在减少延迟性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)发生的同时,可以提高神经功能的预后^[2]。应用时要注意观察血压,防止全身低血压的出现^[3]。与尼莫地平相比,其他钙通道阻断药,如尼卡地平、硝普苷、维拉帕米等的疗效较逊色^[2]。

法舒地尔与常规的钙通道阻断药不同,主要拮抗细胞内钙离子,其强大的血管扩张效应是普萘洛尔和阿托品等药物所无法抵消的^[4]。其主要作用是:①抑制蛋白的轻链磷酸化,减轻血管平滑肌细胞对细胞内 Ca²⁺浓度的

敏感性,缓解平滑肌的痉挛,使血管舒张;②促进一氧化氮生成,同时提高内皮一氧化氮合酶的表达,对损伤组织起到保护作用;③降低炎症介质的生成,对细胞凋亡有明显的抑制作用^[5-6]。此外,法舒地尔可以有效地扩张大脑实质血管,而不会对全身整体的血压产生明显的影响,因而可以成为一种有效地减轻 CVS 的药物^[7]。与尼莫地平联合应用,对改善脑动脉及周边组织的血液循环效果优于单一药物,且安全性高,可明显提高患者的预后,值得在临床上推广^[8]。但目前有待于更多的研究来确定其对 CVS 的疗效。

镁也是钙离子通道阻断药,也具有舒张血管的功能,并能阻止谷氨酸的释放,从而起到保护神经的作用,这些优势使得镁有可能用于 CVS 的治疗。但是最近的研究发现,镁并没有改善 CVS 患者的预后,而且会引起许多不良反应,例如低钙,低血压^[9]。虽然目前尚无镁在 CVS 后应用的明确指征,但是,保持镁的水平在正常范围内是合理的,这是由于低镁与 DCI 和 SAH 的不良预后相关^[10]。

1.3 血管内皮素受体拮抗剂和一氧化氮(NO)合成促进剂的研究

内皮素受体-1 是一种最有效的血管收缩因子,它在 CVS 的发展过程中扮演重要角色。克拉生坦是一种有效的拮抗剂,能减轻 CVS,但对患者的死亡率和预后无明显影响,而且一些并发症,较为常见如低血压、肺部并发症、贫血等,在临床上已经不再使用^[11]。NO 是一种有效的血管扩张剂,血红蛋白降解产物能降低内皮细胞生成 NO,并降低它对内皮细胞的影响,从而引起血管的收缩^[12]。但 NO 在使血管扩张的同时,也可导致全身性低血压,使

其在临床上的使用受到限制。最近,一项动物实验表明,新型NO类物质MN-08金刚胺不仅能舒张血管,而且能使血压略微上升,这表明NO类物质的应用是可行的,但还有待于更多的研究来确认其在CVS中的作用^[13]。

1.4 他汀类药物

他汀类药物除具有抗炎的作用外,还能提高SAH后内皮型一氧化氮合酶的活性,同时提高内皮细胞的功能,从而减轻血管痉挛,提高脑血管舒缩反应能力,提高患者的预后^[14]。目前,他汀类药物对CVS和DCI的影响仍是未知的,对aSAH所致的残疾及不良神经功能的治疗结果仍不明朗,有待进一步的研究来确认其对CVS的影响。他汀类药物在临床上具有很高的安全性,即便大剂量的应用,其并发症也非常少见,目前已成为临床上常规应用的治疗手段。

1.5 抗血小板药和抗凝药

aSAH后,血小板活力增高与血管造影CVS的发病有一定关系。西洛他唑是一种能阻止细胞毒性微凝的药物,并能抑制磷酸二酯酶-3,提高环腺苷酸(cAMP)在细胞中的浓度,舒张脑动脉,减少血管痉挛、脑梗死和预后不良的影响,似乎是一种安全有效的治疗,但是必须进行大规模的多中心试验才能得到广泛地应用^[15]。除作为抗凝剂之外,肝素还具有消炎的功效,可能对血管痉挛有一定的疗效,但是已有的研究表明,它会引起脑出血量的轻微增加,目前,在临床上只应用于防止静脉血栓的发生^[2]。

1.6 其他药物

炎症反应在CVS的发展中起着关键的作用。所以,从理论上讲,抗炎的药物都有可能用于CVS的治疗。非甾体类抗炎药^[16]、甲泼尼龙^[17]和米诺环素^[17]对aSAH患者的早期脑损害有明显的缓解作用;替拉扎德是一种能消除aSAH氧化作用的自由基清除剂,能保护aSAH后的神经功能^[18];白蛋白由于其抗氧化和消炎的性质被视为具有神经保护功能^[19];二十碳五烯酸能通过阻断鞘氨醇磷酸化胆碱-Rho激酶途径,在动物实验中有抑制CVS的作用^[20];促红细胞生成素(EPO)有一定的神经保护作用,已经被证实能减少血管痉挛和DCI的发生,并有较好的预后^[21];枸橼酸西地那非能提高环鸟苷酸(cGMP)的浓度,使血管舒张,动物实验显示其对脑血管有扩张的效果^[22];去铁胺能阻断血红蛋白的神经毒性效应,目前已在脑出血中进行临床试验^[23];上述这些药物还有待于更多的临床试验,以进一步明确对aSAH的疗效。目前在脑池

中置入尼卡地平植入物后,血管痉挛及延迟性神经功能缺损的发生率下降,为CVS的治疗开辟了一条新途径,但尚无资料证实其有效性^[24]。研究显示,许多中药如丹参、银杏、葛根、川芎等均具有抗炎、抗水肿、抗氧化、抗血小板、抗白细胞聚集、作用于血管内皮细胞的功效,有望作为SAH后CVS的一种新选择^[25]。

2 非药物疗法

2.1 血管内疗法

临床上对药物治疗不起作用的症状性CVS及DCI应采取血管内疗法,其中常用动脉内注射药物(intraarterial administration, IA)和腔内球囊血管成形术(transluminal balloon angioplasty, TBA)。血管扩张剂是一种应用广泛的扩张血管的药物,更多用于较小动脉分支远端弥漫性血管痉挛^[26]。罂粟碱能舒缓脑部及冠状动脉血管,提高血液流动速率,促进血液循环,在过去是临床上广泛应用的药物。但其显著的缺陷是持续时间较短,必须重复注射。近年有报道指出,血管内注射时会引起颅内压增高、癫痫发作、精神状态改变及低血压等不良反应,目前,动脉注射药物中它已经不再是首选^[2]。维拉帕米,尼卡地平,尼莫地平,米力农等动脉注射似乎均优于罂粟碱,但仍然需进行随机对照研究,以明确其安全性及有效性,并对各种药物的疗效进行比较。TBA是一种用于CVS在药物灌注后的反复发作或在血管造影术中表现不理想时的补充疗法,以机械扩张的方式(见图2),清除平滑肌细胞或细胞外基质,促进血管扩张,提高脑血流,是治疗难治性脑动脉症状性、局灶性血管痉挛的重要手段^[27]。对于颈内动脉、椎动脉等近侧大动脉的手术成功率较高,能有效地改善患者的临床症状,减少住院病死率^[28]。TBA可引起血管损伤,可能会引起较严重的延迟性动脉狭窄,所以,不推荐作为预防性治疗的手段^[29-30]。但经过30多年的使用,该操作在技术和材质上都有了相当大的进步,可以将并发症降至最低,其安全性有了很大的保障。远端血管痉挛可以通过药物来治疗,而近端血管痉挛最好是机械的方法来处理,不同节段的血管要根据造影的结果来选择个体化的治疗方式,同时适当的配合使用也能起到很好的效果。

2.2 鞘内及脑室内疗法

经鞘内治疗或脑室内治疗的最大优点是可使血管痉挛区附近的药物浓度增加,并使全身毒性效应降至最低。许多药品,如尼莫地平、尼卡地平、米力农、硝普钠都是在小范围的研究中进行的,有待于大量的实验来证实

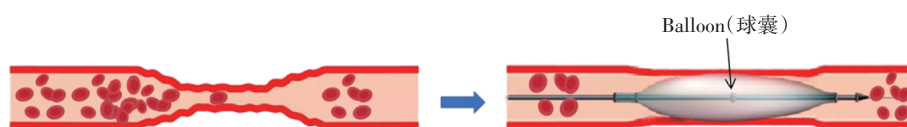


图2 腔内球囊血管成形术示意图

疗效。脑室内积血与血管痉挛的发生率有直接关系,aSAH后可以应用组织纤溶酶原激活物及尿激酶对基底池和脑室系统的血液进行有效地清除,目前该疗法已经取得了积极的研究成果,为了评价它的有效性和安全性,还需要更多的前瞻性随机研究^[31]。

2.3 其他疗法

亚低温对神经递质释放、自由基和一氧化氮的生成有一定的影响,一度被广泛地用于CVS的治疗,但是,目前的临床研究都认为亚低温是急性颅内压升高的治疗方法,而非用于治疗血管痉挛和迟发性脑缺血^[32]。三叉神经直接控制着心脏和周围重要的血管,在受到刺激后,可以直接调整脑血液循环,从而使其成为治疗CVS的有效靶标。经直流电刺激治疗后,SAH动物模型CVS得到明显改善^[33]。如果这项研究能够在人体中重现,将为CVS的治疗提供一种有前景的新途径。

3 问题和前景

在aSAH后,血管痉挛及DCI是导致SAH患者死亡的重要因素。正确地对待CVS,预防延迟性脑缺血是影响其预后的关键,但其治疗仍面临着巨大的挑战。对于aSAH后的并发症,目前还没有一种单独的方法能有效地解决,口服尼莫地平具有良好的神经保护作用 and 临床效果,目前仍被广泛应用于临床。随着CVS的研究进展,很多试验药物和疗法已开始应用于临床,并有望在不久的将来获得较好的疗效。

参 考 文 献

- [1] GATHIER CS, VAN DEN BERGH WM, VAN DER JAGT M, et al. Induced hypertension for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized clinical trial[J]. *Stroke*, 2018, 49(1): 76-83.
- [2] DAOU BJ, KODURI S, THOMPSON BG, et al. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(10): 1096-1112.
- [3] HAJIZADEH BARFEJANI A, RABINSTEIN AA, WIJDECKS EFM, et al. Poor utilization of nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(8): 2155-2158.
- [4] JI EC, WANG JK, WANG L, et al. Pharmacological effects of fasudil on flap survival in a rodent model[J]. *J Surg Res*, 2020, 255: 575-582.
- [5] GAO Y, YAN YQ, FANG QL, et al. The Rho kinase inhibitor fasudil attenuates $A\beta_{1-42}$ -induced apoptosis via the ASK1/JNK signal pathway in primary cultures of hippocampal neurons[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(6): 1787-1801.
- [6] ZHANG X, LIU XT, ZHOU W, et al. Fasudil increases temozolomide sensitivity and suppresses temozolomide-resistant glioma growth via inhibiting ROCK2/ABCG2[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 190.
- [7] DAI KZ, WANG YY, TAI SC, et al. Fasudil exerts a cardio-protective effect on mice with coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12477.
- [8] YE H, LIU ZM, ZHOU L, et al. Effect of nimodipine combined with fasudil on vascular endothelial function and inflammatory factors in patients with cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(4): 2617-2624.
- [9] QURESHI AI, LOBANOVA I, HUANG W, et al. Lessons learned from phase II and phase III trials investigating therapeutic agents for cerebral ischemia associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36(2): 662-681.
- [10] MARUHASHI T, HIGASHI Y. An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2021, 22(12): 1601-1614.
- [11] SONG J, XUE YQ, WANG YJ, et al. An update on the efficacy and safety profile of clazosentan in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2019, 123: e235-e244.
- [12] EHLERT A, STAREKOVA J, MANTHEI G, et al. Nitric oxide-based treatment of poor-grade patients after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32(3): 742-754.
- [13] LUO FC, WU LM, ZHANG ZX, et al. The dual-functional memantine nitrate MN-08 alleviates cerebral vasospasm and brain injury in experimental subarachnoid haemorrhage models [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(17): 3318-3335.
- [14] MASON RP, DAWOUD H, JACOB RF, et al. Eicosapentaenoic acid improves endothelial function and nitric oxide bioavailability in a manner that is enhanced in combination with a statin[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 1231-1237.
- [15] 陈彬, 郑灿坤, 陈辉, 等. 西洛他唑治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的 Meta 分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(2): 166-171.
- [16] SCHIEFECKER AJ, RASS V, GAASCH M, et al. Brain extracellular interleukin-6 levels decrease following antipyretic therapy with diclofenac in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *Ther Hypothermia Temp Manag*, 2019, 9(1): 48-55.
- [17] VADOKAS G, KOEHLER S, WEILAND J, et al. Early antiinflammatory therapy attenuates brain damage after sah in rats[J]. *Transl Neurosci*, 2019, 10: 104-111.
- [18] HAUPT M, GERNER ST, BÄHR M, et al. Quest for quality in translational stroke research-a new dawn for neuroprotection[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5381.
- [19] SHANG F, ZHAO H, CHENG WT, et al. Predictive value of the serum albumin level on admission in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Surg*, 2021, 8: 719226.
- [20] NAKAGAWA I, YOKOYAMA S, OMOTO K, et al. ω -3 fatty acids ethyl esters suppress cerebral vasospasm and improve

- clinical outcome following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2017, 99: 457-464.
- [21] ZOLNOURIAN A, GALEA I, BULTERS D. Neuroprotective role of the Nrf2 pathway in subarachnoid haemorrhage and its therapeutic potential[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6218239.
- [22] WASHINGTON CW, DERDEYN CP, DHAR R, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(2): 318-327.
- [23] CAO SL, ZHENG MZ, HUA Y, et al. Hematoma changes during clot resolution after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1626-1631.
- [24] ZLOMKE C, ALBRECHT J, MÄDER K. Nicardipine loaded solid phospholipid extrudates for the prevention of cerebral vasospasms: in vitro characterization[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 817.
- [25] ZHANG Y, YANG X, GE XH, et al. Puerarin attenuates neurological deficits via Bcl-2/Bax/cleaved caspase-3 and Sirt3/SOD2 apoptotic pathways in subarachnoid hemorrhage mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 726-733.
- [26] JABBARLI R, PIERSCIANEK D, RÖLZ R, et al. Endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: more is more[J]. *Neurology*, 2019, 93(5): e458-e466.
- [27] LI K, BARRAS CD, CHANDRA RV, et al. A review of the management of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: 513-527.
- [28] BRAMI J, CHOUSTERMANN B, BOULOUIS G, et al. Delayed cerebral infarction is systematically associated with a cerebral vasospasm of large intracranial arteries[J]. *Neurosurgery*, 2020, 86(2): E175-E183.
- [29] ADAMI D, BERKEFELD J, PLATZ J, et al. Complication rate of intraarterial treatment of severe cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with nimodipine and percutaneous transluminal balloon angioplasty: worth the risk[J]. *J Neuroradiol*, 2019, 46(1): 15-24.
- [30] NEUMANN A, KÜCHLER J, DITZ C, et al. Non-compliant and compliant balloons for endovascular rescue therapy of cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid haemorrhage: experiences of a single-centre institution with radiological follow-up of the treated vessel segments[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(1): 16-24.
- [31] SILER DA, GONZALEZ JA, WANG RK, et al. Intracisternal administration of tissue plasminogen activator improves cerebrospinal fluid flow and cortical perfusion after subarachnoid hemorrhage in mice[J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(2): 227-237.
- [32] CHOI W, KWON SC, LEE WJ, et al. Feasibility and safety of mild therapeutic hypothermia in poor-grade subarachnoid hemorrhage: prospective pilot study[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(8): 1337-1344.
- [33] LI CY, WHITE TG, SHAH KA, et al. Percutaneous trigeminal nerve stimulation induces cerebral vasodilation in a dose-dependent manner[J]. *Neurosurgery*, 2021, 88(6): E529-E536.

责任编辑:王荣兵