

尼莫地平预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的机制及应用

刘立承¹, 刘展会^{2*}

¹西安医学院研工部, 陕西 西安

²西安市第九医院脑血管病院, 陕西 西安

收稿日期: 2023年10月8日; 录用日期: 2023年11月3日; 发布日期: 2023年11月8日

摘要

蛛网膜下腔出血是卒中引起猝死的最常见原因,许多患者在就医途中死亡,而入院前死亡率在3%~26%。近年,系统回顾数据显示全球自发性蛛网膜下腔出血的年发病率为(2~16)/100,000,而且SAH后脑血管痉挛的致死、致残率极高。尼莫地平被认为是目前降低蛛网膜下腔出血后延迟性脑血管痉挛相关疾患发病率和死亡率的最佳方法,并已被美国高血压学会等指南列为有效防治脑血管痉挛的药物。更加深入地了解尼莫地平在预防蛛网膜下腔出血后引发脑血管痉挛方面的作用机制,对于临床实践具有极高的参考价值。

关键词

蛛网膜下腔出血, 脑血管痉挛, 迟发性脑缺血, 尼莫地平, 钙超载

Mechanism and Application of Nimodipine for Prevention of Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage

Licheng Liu¹, Zhanhui Liu^{2*}

¹Graduate Office of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Cerebrovascular Hospital, Xi'an No. 9 Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Oct. 8th, 2023; accepted: Nov. 3rd, 2023; published: Nov. 8th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 刘立承, 刘展会. 尼莫地平预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的机制及应用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17407-17413. DOI: 10.12677/acm.2023.13112438

Abstract

Subarachnoid hemorrhage is the most common cause of stroke-induced sudden death, with many patients dying on the way to the hospital, and pre-hospital mortality ranging from 3% to 26%. In recent years, systematic reviews of data have shown a global annual incidence of spontaneous subarachnoid hemorrhage of (2 to 16)/100,000 and a very high rate of death and disability from cerebral vasospasm after SAH. Nimodipine is considered to be the best available method to reduce the morbidity and mortality associated with delayed cerebral vasospasm-related disorders after subarachnoid hemorrhage and has been classified as an effective drug against cerebral vasospasm in guidelines such as those of the American Society of Hypertension. A deeper understanding of the mechanism of action of nimodipine in the prevention of cerebral vasospasm triggered after subarachnoid hemorrhage is highly informative for clinical practice.

Keywords

Subarachnoid Hemorrhage, Cerebral Vasospasm, Delayed Cerebral Ischemia, Nimodipine, Calcium Overload

Copyright © 2023 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

蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)是一种出血性脑血管疾病,因多种因素引起的颅内和椎管内的血管破裂,从而使血液直接流至蛛网膜下腔所致,该疾病导致的脑损伤范围广泛,致死及致残率极高,具有极大的危害性,占急性脑血管意外的15%~20% [1]。SAH形成的原因有很多种,但基于其损伤机制大致可分为创伤性和自发性两类别。蛛网膜下腔出血中,自发性蛛网膜下腔出血的比例在85%左右[2]。SAH最常见的病因为动脉瘤破裂,这占了75%~85%,其他可能的原因还包括脑动静脉畸形、烟雾病、高血压引发的动脉硬化,以及血液相关疾病、过敏性疾病、感染、中毒和肿瘤等。该病可能导致的主要并发症有再出血、癫痫发作、脑积水及脑血管痉挛(cerebral vasospasm, CVS)等[3];脑血管痉挛被认为是蛛网膜下腔出血(SAH)后迟发性脑缺血的关键因素之一,其发生率在20%~40%之间,可造成迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)和迟发性缺血性神经损伤,其预后结果通常不太乐观[4];DCI是SAH严重的并发症之一,通常在出血后4~14天出现,高峰期为6~10天,它是导致SAH发生不良预后、再出血后死亡或致残的主要原因[5],因此防治CVS和DCI的发生就变得非常重要。尼莫地平为1,4-二氢吡啶类钙通道阻滞剂,由于它具有高脂溶性和易于穿透血脑屏障的特性,作用于脑血管及脑细胞,具有扩张脑血管、缓解痉挛、改善脑内循环等效果,从而改善蛛网膜下腔出血的预后,降低致残率[6]。多个国内外的研究均都证实了尼莫地平在改善预后和降低致残率方面具有显著效果[7]。该药已被美国高血压学会(American Heart Association, AHA)以及其他相关指南推荐,并认为是一种有效防治脑血管痉挛的药物[8]。本文将深入探讨尼莫地平的作用机制及其应用方法。

2. 尼莫地平在预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的作用机制

2.1. 防止钙离子进入缺血细胞, 从而减轻钙超载带来的损伤

脑血管痉挛一旦发生, 可能会引发人体脑组织的缺血和缺氧状态, 一段时间后, 导致细胞内 H^+ 聚集, 而引起细胞内 pH 值降低, 然后通过 H^+/Na^+ 交换, 使细胞内 Na^+ 增多。细胞内 Na^+ 的聚集会导致 Na^+/Ca^{2+} 交换蛋白的活性增强, 这进一步促使细胞外 Ca^{2+} 被转运至细胞内, 从而使胞质内 Ca^{2+} 的浓度不断升高, 最终引发钙超载的现象[8]。钙超载引起细胞损伤的机制: ① 线粒体是细胞能量代谢的核心, 也是大多数 ATP 生成的场所。钙是一个对线粒体功能起到核心调控作用的元素, 它在细胞器的多个层面上都有其功能, 并促进 ATP 的生成。 Ca^{2+} 是一种强解偶联剂, 当大量的 Ca^{2+} 沉积于线粒体时, 会导致氧化磷酸化解偶联, 能量产生障碍。此外, 它还能抑制腺苷酸转位酶, 导致线粒体酶 ADP/ATP 交换受阻, 胞浆内 ATP 水平下降, 肌浆网重摄取 Ca^{2+} 能力降低, 继而加重胞内 Ca^{2+} 超载[9]。细胞内 Ca^{2+} 的大量存在也会导致线粒体内形成磷酸钙沉淀, 影响 ATP 合成, 导致 ATP 合成减少。当线粒体基质中的 Ca^{2+} 超载时, 会触发通透性转换孔(PTP), 使线粒体 PTP 开放, 释放大细胞色素 C, 导致 ATP 的合成减少, 能量供应随之减少, 无法维持供能; 细胞色素 C 会导致线粒体的肿胀和功能紊乱, 使细胞死亡[10][11]。② 钙蛋白酶是一类 Ca^{2+} 依赖性的半胱氨酸蛋白酶, 在细胞骨架的重塑方面起到了关键作用[12]。细胞骨架在维持细胞形态中具有至关重要的角色。 Ca^{2+} 是钙蛋白酶信号通路的上游信号, 当细胞内 Ca^{2+} 浓度上升到所需浓度时, 则启动钙蛋白酶反应通路[13]。当神经细胞内钙超载时, 钙依赖的钙蛋白酶便会被过度激活, 导致细胞骨架中的胞衬蛋白裂解, 直接对细胞造成损害[14]。③ 脑组织中含有大量的磷脂成分, 而磷脂酶 A_2 (PLA₂) 是水解细胞膜磷脂的关键[15]。当脑细胞中钙元素超载时, PLA₂ 被激活, 使得膜磷脂被降解, 产生大量的游离脂肪酸、前列腺素、白三烯和溶血磷脂等, 这些物质均对细胞具有毒害作用; 而被激活的 PLA₂ 又能使 Ca^{2+} 内流, 形成恶性循环, 使神经细胞中游离 Ca^{2+} 的浓度持续上升[16]。④ 钙超载同样出现在脑血管平滑肌及内皮细胞, 前者可导致痉挛、收缩, 血管阻力增加, 延迟再灌注, 从而阻止了缺血半暗带内侧支循环的形成, 进一步扩大脑梗死灶的范围[17]; 后者可致内皮细胞收缩和内皮间的扩大, 使血脑屏障通透性增高, 进一步产生血管源性脑水肿[18]。

研究表明, 在脑部微血管中, 存在着与二氢吡啶类药物结合的特定位置点, 也就是 L 型电压敏感钙通道(L-VSCC) [19]。尼莫地平与 L-VSCC 之间具有较高的亲和力, 且具有高度的脂溶性, 容易透过血-脑屏障进入神经系统, 更多地聚集在脑血管周围[20], 这有助于阻止钙离子的内流, 使神经细胞内钙水平下降, 从而减轻钙超载对线粒体的损害。此外, 还可以直接作用于 ATP 酶, 使其活性增强。因此, 尼莫地平不仅可以促进胞质内 Ca^{2+} 的排除, 还可以增强线粒体、内质网等器官对 Ca^{2+} 的摄取和储存能力, 进而减轻细胞钙超载、抑制血管平滑肌的收缩, 缓解脑血管痉挛; 减少血脑屏障的透性, 从而缓解脑水肿的症状[21][22]。

2.2. 提高血红细胞的变形性(改善血液流变学)

红细胞变形性是指红细胞在受到外力的作用时改变形状的特性, 良好的红细胞变形性是保证微循环正常灌注的重要条件, 是影响血液黏度和血流阻力的重要因素[22]。红细胞变形性是由细胞膜的黏弹性、胞浆的黏度、红细胞的几何形状等因素决定的。

红细胞的细胞膜为经典的脂质双分子层结构, 其上镶嵌有蛋白质, 这些膜内蛋白质形成骨架蛋白复合物, 是一种圆盘状可变性的网状结构。这种结构的主要成分为血影蛋白和肌动蛋白, 并通过蛋白连接到红细胞膜的脂质双层结构上, 蛋白分子之间或分子内的变化可对细胞膜黏弹性影响, 从而对红细胞的变形能力产生一定的影响[23]。膜脂质主要有磷脂、胆固醇和糖脂, 这些脂质使膜具有流动性; 膜磷脂具

有两种相态, 分别是溶胶相和凝胶相, 其中溶胶相具有更高的流动性, 而凝胶相则流动性相对较低。

钙离子对于红细胞变形性的影响: 正常情况下, 红细胞通过钙泵 ATP 酶维持细胞内的正常钙浓度。在脑血管痉挛导致脑细胞遭受缺血和缺氧的情况下, 会释放一些化学物质使红细胞内钙离子浓度升高[24]。钙离子引起红细胞变形能力下降的原因有: ① 钙离子升高破坏了红细胞膜的脂质双分子层, 使膜磷脂从溶胶状变为凝胶状, 脂质流动性变小; 同时由于红细胞细胞膜骨架被破坏, 减小了红细胞的表面积与体积之比[25]。② 由于钙离子升高, 使红细胞膜上的 K^+ 通道开放, 这导致 K^+ 和水外流, 红细胞脱水, 并且血红蛋白(Hb)聚集, 红细胞内黏度增加[25], 从而降低了红细胞的变性能力。③ 钙离子使膜蛋白降解、聚集、交叉连接等结构破坏, 改变了红细胞膜的机械特性[26]。

因此, 尼莫地平作为一种钙离子拮抗剂, 可以通过调节红细胞内钙离子的浓度来提高红细胞的变形性, 降低红细胞脆性及红细胞内黏度, 从而提高正常或者脑缺血的局部脑血流, 而且不会带来明显的出血风险。

2.3. 抗血小板聚集

血小板的聚集过程依赖纤维蛋白原、 Ca^{2+} 和血小板膜上 GPIIb/IIIa 的参与, 三者缺一不可。 Ca^{2+} 在凝血机制中被称为凝血因子 IV, 它涉及到凝血因子的激活、纤维蛋白单体聚合以及血小板功能的调节[27]。当血浆中的 Ca^{2+} 浓度超过正常范围时, 血小板聚集率会随 Ca^{2+} 浓度的增高而增高, 达到最大聚集率的时间也相应的缩短[28]。尼莫地平作为钙离子通道的阻断剂, 具有阻止 Ca^{2+} 在血小板内流动的能力, 能有效降低血小板中 Ca^{2+} 的浓度, 并改变其在血小板内的分布模式, 进而有助于抑制血小板的聚集现象。

2.4. 扩张血管, 改善侧支循环血流供应

根据解剖结构, 颅内侧支循环可以分为三级: 初级侧支循环, 即 Willis 环, 是颅内最重要的侧支循环途径, 由两侧大脑前动脉的起始段、两侧颈内动脉的末端、两侧大脑后动脉借前、后交通动脉连贯通形成, 使颈内动脉与椎 - 基底动脉系相交通; 二级侧支循环包括大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉远端之间及大脑后动脉和小脑上动脉之间的颅内软脑膜吻合, 以及颈外动脉分支和颈内动脉分支之间的吻合; 所谓的三级侧支循环是指新生血管, 一般在脑组织缺血数天后才能形成。

血管平滑肌的张力主要受 Ca^{2+} 浓度调节及 Ca^{2+} 敏感性调节[29], 随着细胞内 Ca^{2+} 浓度的上升, 肌球蛋白轻链激酶(MLCK)会被激活, 并进一步促进肌球蛋白轻链(MLC)的磷酸化过程, 从而引起平滑肌的收缩活动[30]; Ca^{2+} 的敏感性主要受 Rho 相关激酶(ROCK)活性的调节, ROCK 是 RhoA 的下游靶蛋白, 在蛛网膜下腔出血之后, 诸如氧合血红蛋白、内皮素-1、细胞因子和血栓素 A2 等致痉因子通过跨膜 G 蛋白偶联受体激活 RhoA/ROCK [31]。磷酸化的 Rho 激酶可以使 MLC 激酶的 Ser19 残基磷酸化, 这是 Ca^{2+} /钙调素依赖性 MLC 激酶磷酸化过程的关键位点[32]。随着细胞内 Ca^{2+} 浓度的上升, 肌球蛋白轻链激酶(MLCK)会被激活, 并进一步促进肌球蛋白轻链(MLC)的磷酸化过程, 从而触发平滑肌的收缩行为; 肌球蛋白轻链激酶(MLCK)的活性与肌球蛋白轻链磷酸酶(MLCP)活性的水平共同决定了肌球蛋白轻链的磷酸化水平。因此, ROCK 的活性增加会导致 MLCP 的活性降低, 因此会出现 MLCK 的相对增加, 继而导致了 MLC 的磷酸化增高[33] [34]。MLCP 的失活和 MLCK 的激活都会导致血管平滑肌细胞的持续收缩[32], 使血管平滑肌处于去极化状态。

尼莫地平能够特异的作用于脑部的微小动脉(特别是直径 $< 100 \mu m$ 的微血管)和阻力较高的血管(痉挛血管)的平滑肌细胞[35], 阻止钙离子跨细胞膜内流, 并抑制细胞内钙的释放, 从而使细胞内钙离子浓度保持在稳定的水平, 从而会促使微小动脉平滑肌松弛、微小血管扩张和血流增加, 减少结构性脑缺血性损伤的发生。

3. 尼莫地平的临床应用

尼莫地平的用药方式分为两大类：全身给药和局部给药。

全身给药有两种主要方式：一是口服给药(通过肠内)，二是静脉给药(包括静脉点滴和微泵注射)。解辉[36]及其团队通过对比不同途径和剂量的尼莫地平对于蛛网膜下腔出血的治疗效果比较，研究发现：与低剂量组(20 mg tid)相比，口服高剂量组(50 mg tid)在总有效率、不良反应、总住院时长以及治疗前后大脑中动脉(MCA)的血流速度上存在显著的统计学差异；与低剂量组(每小时 0.2~0.3 mg QD)相比，静脉滴注给高剂量(每小时 2 mg QD)的总有效率、不良反应、总住院时间以及治疗前后大脑中动脉(MCA)的血流速度存在显著的统计学差异。因此，我们可以得出这样的结论：对于蛛网膜下腔出血后出现脑血管痉挛的患者，通过口服和静脉滴注大剂量的尼莫地平进行治疗，不仅可以提高治疗的总有效率，还能缩短住院时间，减少不良反应，并显著改善脑血流速度。Soppi [37]等人进行了一项随机对照研究，比较了尼莫地平肠内给药(84 例)和静脉注射尼莫地平(87 例)治疗动脉瘤蛛网膜下腔出血方面的效果。研究发现，两组间迟发性缺血性神经功能损伤发生率相似(尼莫地平肠内组和静脉内组分别为 20%和 16%， $P = 0.61$)。此外，在出血后的 12 个月内，磁共振成像(MRI)上新的缺血性病变数量无显著差异(两组 34%， $P = 0.99$)。同样地，采用格拉斯哥量表、改进的 Rankin 量表、Karnofsky 量表和 15D 问卷(用于评估健康相关的生活质量)进行的 12 个月的临床评估，在两组之间也显示出相似的结果。

局部给药的主要方式是鞘内注射，梁俊君[38]和他的团队进行了尼莫地平经鞘内注射和微泵注射不同给药途径的治疗效果和和不良反应的研究。鞘内注射组采用尼莫地平注射液 20 mg 进行鞘内注射，具体方法是选择 L3~L4 行蛛网膜下腔穿刺，并测定颅内压，在蛛网膜下腔内置入硬膜外导管 3~4 cm，固定硬膜外导管，然后连接三通导管进行尼莫地平鞘内冲洗；微泵注射组采用尼莫地平注射液 40 mg 加入 5%葡萄糖注射液 50 ml 后静脉泵入。研究表明：鞘内使用尼莫地平后能更好地扩张颅内血管，局部给药浓度高，能有效缓解脑血管痉挛，改善脑血流量，并且可以避免出现低血压、心率增快副反应。在进行鞘内注射时，能同时行脑脊液置换，快速清除血性脑脊液，并降低颅内压，同时可以清除颅内缩血管的活性物质，能起到快速有效缓解头痛的作用[39]。

4. 小结

蛛网膜下腔出血可能导致脑血管痉挛，如果不对脑血管痉挛进行及时的治疗，可能会引发迟发性脑缺血或延迟性的神经功能损害，从而导致预后不良。而尼莫地平是美国高血压学会等指南推荐的有效防治脑血管痉挛的药物。尼莫地平属于 1,4-二氢吡啶类钙通道阻滞剂，其主要功能是阻断细胞膜上的钙离子通道，从而减少细胞内钙超载，减轻钙超载对线粒体的损害。此外，它还可以作用于 ATP 酶，使其活性得到增强。它能够增强红细胞的变形能力，调整血液的流变学特性，并具备对抗血小板聚集的功能，能够有针对性地作用于微小血管，改善微循，保护血脑屏障。因此，尼莫地平可以促进受损脑细胞功能的恢复，增强脑组织对于缺血和缺氧的耐受能力，改善病灶周围缺血半暗带脑组织的代谢功能。因此，尼莫地平对于蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛具有显著的预防和治疗效果，它可以减少残疾的风险，并为患者带来更好的治疗预期。

参考文献

- [1] 秦超, 刘竞丽. 蛛网膜下腔出血的诊断与治疗[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(10): 814-818.
- [2] Zhang, Z., Zhang, A., Liu, Y., et al. (2022) New Mechanisms and Targets of Subarachnoid Hemorrhage: A Focus on Mitochondria. *Current Neuropharmacology*, 20, 1278-1296. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666211101103646>
- [3] Liu, J., Sun, C., Wang, Y., et al. (2022) Efficacy of Nimodipine in the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80, 663-670. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755301>

- [4] Lin, F., Li, R., Tu, W.J., *et al.* (2021) An Update on Antioxidative Stress Therapy Research for Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **13**, Article ID: 772036. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.772036>
- [5] Grasso, G., Alafaci, C. and Macdonald, R.L. (2017) Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: State of the Art and Future Perspectives. *Surgical Neurology International*, **8**, Article No. 11. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.198738>
- [6] Li, K., Barras, C.D., Chandra, R.V., *et al.* (2019) A Review of the Management of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurgery*, **126**, 513-527. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.083>
- [7] Nishizawa, S. (2013) The Roles of Early Brain Injury in Cerebral Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage: From Clinical and Scientific Aspects. *Acta Neurochirurgica Supplement*, **115**, 207-211. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-1192-5_38
- [8] Torok, T.L. (2007) Electrogenic $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Exchange of Nerve and Muscle Cells. *Progress in Neurobiology*, **82**, 287-347. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.06.003>
- [9] Tanwar, J., Singh, J.B. and Motiani, R.K. (2021) Molecular Machinery Regulating Mitochondrial Calcium Levels: The Nuts and Bolts of Mitochondrial Calcium Dynamics. *Mitochondrion*, **57**, 9-22. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.12.001>
- [10] Brookes, P.S., *et al.* (2004) Calcium, ATP, and ROS: A Mitochondrial Love-Hate Triangle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **287**, C817-C833. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00139.2004>
- [11] Orrenius, S., Gogvadze, V. and Zhivotovsky, B. (2015) Calcium and Mitochondria in the Regulation of Cell Death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **460**, 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.01.137>
- [12] Neuhofer, C. and Neuhofer, H. (2014) Calpain System and Its Involvement in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury. *World Journal of Cardiology*, **6**, 638-652. <https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i7.638>
- [13] Liu, J., Liu, M.C. and Wang, K.K. (2008) Calpain in the CNS: From Synaptic Function to Neurotoxicity. *Science Signaling*, **1**, re1. <https://doi.org/10.1126/stke.114re1>
- [14] Goll De, T.V., Li, H., Wei, W. and Cong, J. (2003) The Calpain System. *Physiological Reviews*, **83**, 731-801. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2002>
- [15] Sapirstein, A. and Bonventre, J.V. (2000) Phospholipases A2 in Ischemic and Toxic Brain Injury. *Neurochemical Research*, **25**, 745-753. <https://doi.org/10.1023/A:1007583708713>
- [16] Hiestand Dm, H.B. and Kindy, M.S. (1992) Role of Calcium in Inactivation of Calcium Calmodulin Dependent Protein Kinase II after Cerebral Ischemia. *Journal of the Neurological Sciences*, **113**, 31-37. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(92\)90261-I](https://doi.org/10.1016/0022-510X(92)90261-I)
- [17] Ishiguro, M. and Wellman, G.C. (2008) Cellular Basis of Vasospasm: Role of Small Diameter Arteries and Voltage-Dependent Ca^{2+} Channels. *Acta Neurochirurgica Supplement*, **104**, 95-98. https://doi.org/10.1007/978-3-211-75718-5_18
- [18] Karnatovskaia, L.V., Lee, A.S., Festic, E., *et al.* (2014) Effect of Prolonged Therapeutic Hypothermia on Intracranial Pressure, Organ Function, and Hospital Outcomes among Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care*, **21**, 451-461. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-9989-4>
- [19] Zamponi, G.W., Striessnig, J., Koschak, A., *et al.* (2015) The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacological Reviews*, **67**, 821-870. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009654>
- [20] 李振国, 杨期东, 黄晓松. 尼莫地平在神经科的临床研究进展[J]. 中南药学, 2006, 4(3): 224-227.
- [21] Ott, S., Jedlicka, S., Wolf, S., *et al.* (2014) Continuous Selective Intra-Arterial Application of Nimodipine in Refractory Cerebral Vasospasm Due to Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *BioMed Research International*, **2014**, Article ID: 970741. <https://doi.org/10.1155/2014/970741>
- [22] Ugurel, E., Kisakurek, Z.B., Aksu, Y., *et al.* (2021) Calcium/Protein Kinase C Signaling Mechanisms in Shear-Induced Mechanical Responses of Red Blood Cells. *Microvascular Research*, **135**, Article ID: 104124. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104124>
- [23] Ivanov, I.T. and Paarvanova, B.K. (2021) Differential Dielectroscopic Data on the Relation of Erythrocyte Membrane Skeleton to Erythrocyte Deformability and Flicker. *European Biophysics Journal: EBJ*, **50**, 69-86. <https://doi.org/10.1007/s00249-020-01491-4>
- [24] 桂林. 红细胞变形性及其对输血的影响[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(9): 1095-1097.
- [25] Assouline-Cohen, M. and Beitner, R. (1999) Effects of Ca^{2+} on Erythrocyte Membrane Skeleton-Bound Phosphofruktokinase, ATP Levels, and Hemolysis. *Molecular Genetics and Metabolism*, **66**, 56-61. <https://doi.org/10.1006/mgme.1998.2773>

- [26] Kuck, L., Peart, J.N. and Simmonds, M.J. (2020) Calcium Dynamically Alters Erythrocyte Mechanical Response to Shear. *BBA Molecular Cell Research*, **1867**, Article ID: 118802. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118802>
- [27] 李祖兰, 张立文, 丛玉隆, 等. 血浆钙离子浓度对血小板聚集的影响[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(3): 231-232.
- [28] Jancinová, V., Nosál, R. and Petříková, M. (1992) Evidence on the Role of Three Calcium Pools in Ca-Ionophore A23187-Stimulated Rat Blood Platelet Aggregation. *Cellular Signalling*, **4**, 525-530. [https://doi.org/10.1016/0898-6568\(92\)90021-Y](https://doi.org/10.1016/0898-6568(92)90021-Y)
- [29] Somlyo, A.P. and Somlyo, A.V. (2003) Ca²⁺ Sensitivity of Smooth Muscle and Nonmuscle Myosin II: Modulated by G Proteins, Kinases, and Myosin Phosphatase. *Physiological Reviews*, **83**, 1325-1358. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2003>
- [30] Kamm, K.E. and Stull, J.T. (2001) Dedicated Myosin Light Chain Kinases with Diverse Cellular Functions. *The Journal of Biological Chemistry*, **276**, 4527-4530. <https://doi.org/10.1074/jbc.R000028200>
- [31] Satoh, S., Ikegaki, I., Kawasaki, K., *et al.* (2014) Pleiotropic Effects of the Rho-Kinase Inhibitor Fasudil after Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Preclinical and Clinical Studies. *Current Vascular Pharmacology*, **12**, 758-765. <https://doi.org/10.2174/1570161112666140613115813>
- [32] Zhou, Q., Gensch, C. and Liao, J.K. (2011) Rho-Associated Coiled-Coil-Forming Kinases (ROCKs): Potential Targets for the Treatment of Atherosclerosis and Vascular Disease. *Trends in Pharmacological Sciences*, **32**, 167-173. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.006>
- [33] El-Yazbi, A.F., Johnson, R.P., Walsh, E.J., *et al.* (2010) Pressure-Dependent Contribution of Rho Kinase-Mediated Calcium Sensitization in Serotonin-Evoked Vasoconstriction of Rat Cerebral Arteries. *The Journal of Physiology*, **588**, 1747-1762. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.187146>
- [34] Kikkawa, Y., Matsuo, S., Kameda, K., *et al.* (2012) Mechanisms Underlying Potentiation of Endothelin-1-Induced Myofilament Ca²⁺ Sensitization after Subarachnoid Hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **32**, 341-352. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2011.132>
- [35] 王桂红. 尼莫地平在中枢神经系统疾患中应用的药理学基础[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 1997, 5(2): 96-99.
- [36] 解辉, 操先红, 樊凤, 等. 不同途径和剂量尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的效果比较[J]. 当代医学, 2020, 26(35): 53-55.
- [37] Soppi, V., Kokki, H., Koivisto, T., *et al.* (2007) Early-Phase Pharmacokinetics of Enteral and Parenteral Nimodipine in Patients with Acute Subarachnoid Haemorrhage—A Pilot Study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **63**, 355-361. <https://doi.org/10.1007/s00228-007-0267-7>
- [38] 梁俊君, 孙宏亮, 王海鹏, 等. 尼莫地平不同给药途径防治蛛网膜下腔出血脑血管痉挛效果分析[J]. 中国当代医药, 2013, 20(3): 88-89.
- [39] 闫士钦. 尼莫地平联合脑脊液置换治疗蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 30 例[J]. 陕西医学杂志, 2007(4): 506-507.