

· 论著 · 二次研究 ·

尼莫地平联合他汀类药物对蛛网膜下腔出血患者疗效及神经功能影响的Meta分析



杜雪冰¹, 王红艳², 朱晓东¹, 武嘉君³, 马子扬³, 曹 静⁴

1. 首都医科大学附属北京天坛医院病案科 (北京 100070)
2. 首都医科大学附属北京天坛医院检验科 (北京 100070)
3. 首都医科大学信息管理 with 信息系统学院 (北京 100069)
4. 首都医科大学附属北京天坛医院中医科 (北京 100070)

【摘要】目的 系统评价尼莫地平联合他汀类药物对蛛网膜下腔出血患者疗效及神经功能的影响。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、SinoMed、VIP 和 WanFang Data 数据库, 搜集关于尼莫地平联合他汀类药物对比尼莫地平单药在蛛网膜下腔出血患者中应用的随机对照试验 (RCT), 检索时限均为建库至 2025 年 9 月 30 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 RevMan 5.4 和 R 4.4.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 17 个 RCT, 包括 1 532 例患者。Meta 分析结果显示, 尼莫地平联合他汀类药物较单用尼莫地平可显著提高总体有效率 [OR=3.51, 95%CI (2.55, 4.84), $P < 0.05$], 按不同他汀类药物进行亚组分析显示, 联用阿托伐他汀与辛伐他汀均有获益且亚组间差异无统计学意义 ($P=0.505$); 联合治疗可降低神经功能损失评分 [SMD=-1.92, 95%CI (-2.67, -1.16), $P < 0.001$]; 尼莫地平联合他汀类药物与尼莫地平单药治疗的不良反应发生率差异无统计学意义 [OR=0.60, 95%CI (0.28, 1.29), $P > 0.05$]。**结论** 尼莫地平联合他汀类药物在预防蛛网膜下腔出血患者延迟性脑缺血、改善神经功能方面均优于尼莫地平单药治疗, 且具有安全性。受纳入研究数量及质量的限制, 上述结论仍需开展大样本、多中心的高质量 RCT 予以验证。

【关键词】 尼莫地平; 他汀类药物; 蛛网膜下腔出血; 迟发性脑缺血; Meta 分析

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A

Efficacy of nimodipine combined with statins in the treatment of patient with subarachnoid hemorrhage and its impact on neurological function: a Meta-analysis

DU Xuebing¹, WANG Hongyan², ZHU Xiaodong¹, WU Jiajun³, MA Ziyang³, CAO Jing⁴

1. Department of Medical Records, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

2. Department of Laboratory Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

3. School of Information Management and Information Systems, Capital Medical University, Beijing 100069, China

4. Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University,

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202510049

通信作者: 曹静, 博士, 副主任医师, Email: ludyc@163.com/ludyc@163.com

Beijing 100070, China

Corresponding author: CAO Jing, Email: ludyc@163.com

【Abstract】Objective To systematically review the efficacy of nimodipine combined with statins in the treatment of patients with subarachnoid hemorrhage (SAH) and its impact on neurological function. **Methods** PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, SinoMed, VIP, and WanFang Data were searched electronically for randomized controlled trials (RCTs) comparing nimodipine combined with statins versus nimodipine alone in patients with SAH from inception to September 30, 2025. Two researchers independently screened the literature, extracted data, and assessed the risk of bias of the included studies. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 and R 4.4.2 software. **Results** A total of 17 RCTs involving 1,532 patients were included. The results of the Meta-analysis showed that nimodipine combined with statins significantly improved the clinical effectiveness rate compared with nimodipine alone [OR=3.51, 95%CI (2.55, 4.84), $P<0.05$]. Subgroup analysis by statin type revealed that both atorvastatin and simvastatin were beneficial, with no statistically significant difference between subgroups ($P=0.505$). The combined therapy reduced the degree of neurologic deficit [SMD=-1.92, 95%CI (-2.67, -1.16), $P<0.001$]. The incidence of adverse reactions was not statistically significant between the nimodipine combined with statins group and nimodipine alone group [OR=0.60, 95%CI (0.28, 1.29), $P>0.05$]. **Conclusion** Nimodipine combined with statins is superior to nimodipine alone in preventing delayed cerebral ischemia and improving neurological function in SAH patients, and it has good safety. Due to the limited number and quality of included studies, the above conclusions still need to be verified by large-sample, multicenter and high-quality RCTs.

【Keywords】 Nimodipine; Statins; Subarachnoid hemorrhage; Delayed cerebral ischemia; Meta-analysis

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 后的延迟性脑缺血 (delayed cerebral ischemia, DCI) 仍是决定患者长期神经功能预后的关键并发症^[1], 其病理机制具有多因素、多层次特点, 不仅涉及大血管血流受限, 还包括微循环痉挛、微血栓形成、皮质扩散性去极化/兴奋毒性及明显神经炎症反应等非血管源性机制。最新动物实验及临床研究^[2-3]表明, 早期微循环功能障碍与皮质电生理异常可通过增加局灶代谢需求、破坏神经-血管偶联, 诱发或加重 DCI。因此, 仅针对大血管痉挛的单一干预策略不足以实现 DCI 的完全防治。

尼莫地平作为 L 型钙通道拮抗剂, 长期以来被认为是预防 SAH 相关不良结局的重要策略。最新实验^[4]数据显示, 尼莫地平可显著减少 SAH 后皮质微血管痉挛, 为其神经保护作用提供了新的微循环病理生理学证据; 同时, 他汀类药物通过上调内皮型一氧化氮合酶、抑制炎症反应、减弱兴奋毒性及改善血管反应性等途径, 具备多机制降低 DCI 风险、改善患者神经功能的生物学合理性。然而, 目前临床研究结论尚未

统一, 大规模试验对他汀类药物在 SAH 中的获益给出了矛盾证据, 且其药代动力学 [如细胞色素 P450 3A4 (cytochrome P450 3A, CYP3A4) 酶介导的代谢] 与血流动力学的相互作用问题也限制了其临床推广^[5]。基于上述 2 种药物在病理生理机制的互补性, 以及现有临床证据的不确定性, 评估尼莫地平联合他汀类药物能否通过协同保护微循环、抑制炎症/兴奋毒性, 改善长期神经功能结局, 具有重要的理论与临床价值。基于此, 本研究采用 Meta 分析方法, 系统评价尼莫地平联合他汀类药物对 SAH 患者疗效、神经功能改善作用及安全性, 为临床决策与未来试验设计提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT)。

1.1.2 研究对象

诊断为 SAH 的患者; 性别、年龄不限; 未合

并严重肾功能不全、肿瘤或影响预后的其他严重疾病者。

1.1.3 干预措施

试验组为尼莫地平联合他汀类药物（如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀等，种类、剂量及疗程不限），对照组为尼莫地平单药治疗。

1.1.4 结局指标

主要结局指标：①总体有效率（血管痉挛相关临床症状/体征基本消失或明显好转者所占比例）；②神经功能损失评分，包括格拉斯哥预后评分（Glasgow Outcome Scale, GOS）、临床神经功能缺损评分量表（Neurology Disability Score, NDS）评分、美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS）评分、格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale, GCS）评分。次要结局指标：①不良反应发生率；②炎症因子与氧化应激相关指标，包括肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor α , TNF- α ）、白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）、C反应蛋白（C-reactive protein, CRP）、丙二醛（malondialdehyde, MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）水平。

1.1.5 排除标准

研究涉及以下任一项即可排除：①非中、英文文献；②重复发表文献；③无法获取原始数据的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、CNKI、SinoMed、VIP和WanFang Data数据库，搜集关于尼莫地平联合他汀类药物对比尼莫地平单药在SAH患者中应用的RCT，检索时限均为建库至2025年9月30日。采用主题词与自由词相结合的检索策略，同时检索纳入研究的参考文献，以补充获取相关资料。中文检索词包括：蛛网膜下腔出血、尼莫地平、他汀、迟发性脑缺血、血管痉挛等；英文检索词包括：subarachnoid hemorrhage、delayed cerebral ischemia、nimodipine、statin、atorvastatin、rosuvastatin等。见框1。

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立筛选文献、提取资料并交叉核对。如有分歧，则由第3位研究者裁定。通

```
#1 "nimodipine"[Supplementary Concept] OR "nimodipine"
[Title/Abstract]
#2 "statins"[MeSH Terms] OR "statins" [Title/Abstract] OR
"atorvastatin"[Title/Abstract] OR "rosuvastatin"
[Title/Abstract] OR "simvastatin" [Title/Abstract] OR
"fluvastatin" [Title/Abstract] OR "pravastatin" [Title/
Abstract] OR "pitavastatin" [Title/Abstract]
#3 "subarachnoid hemorrhage" [MeSH Terms] OR "subarachnoid
hemorrhage" [Title/Abstract] OR "aneurysmal subarachnoid
hemorrhage" [Title/Abstract] OR "SAH" [Title/Abstract]
#4 "neurofunctional outcome" [Title/Abstract] OR "neurological
outcome" [Title/Abstract] OR "modified Rankin scale"
[Title/Abstract] OR "Glasgow Outcome Scale" [Title/Abstract]
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4
```

框1 PubMed检索策略

Box 1. Search strategy in PubMed

过阅读文献题目和摘要排除不符合纳排标准的文献，其余文献通过进一步阅读全文，以确定是否纳入。资料提取内容包括：①纳入研究的基本信息（作者、发表年份、研究国家及研究类型）；②研究对象的基线特征（样本量、平均年龄、性别分布及病因）；③干预措施（药物种类、剂量及疗程）；④所关注的结局指标和结果测量数据；⑤偏倚风险评价的关键要素。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

采用Cochrane偏倚风险评估工具^[6]评价纳入RCT的偏倚风险，主要包括随机序列产生、分配隐藏、盲法（研究对象/研究者及结局评价者）、结局数据完整性、选择性报告及其他偏倚来源等条目。由2名研究者独立评价并交叉核对，如遇分歧，两人协商解决。

1.5 统计学分析

采用RevMan 5.4和R 4.4.2软件进行Meta分析。二分类变量采用比值比（odds ratio, OR）及其95%置信区间（confidence interval, CI）作为效应指标。连续变量根据量表/单位一致性选择加权均数差（weighted mean difference, WMD）或标准化均数差（standard mean difference, SMD）及其95%CI表示。即当神经功能结局指标采用不同量表（如NIHSS、NDS、GCS、GOS等）且量纲不一致时，选用SMD为效应指标；当量表方向不一致（如NIHSS/NDS分值越高表示精神功能损失越重，而GCS/GOS分值越高表示预后越好）时，合并前先进行方向统一（将“高分=

更好”的量表效应方向转换，使 $SMD < 0$ 统一表示试验组神经功能损失程度更轻 / 预后更好），以保证效应量解释一致。若多项研究使用同一量表且单位一致，则选用 WMD 为效应指标。研究间的异质性采用 Q 检验与 I^2 统计量进行分析：当 $P \geq 0.10$ 且 $I^2 < 50\%$ 提示统计学异质性较低，采用固定效应模型进行 Meta 分析；当 $P < 0.10$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 提示存在统计学异质性，在排除明显临床异质性的影响后，采用随机效应模型进行 Meta 分析，必要时分析异质性来源。检验水准设为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检共获得相关文献 374 篇，经过逐层筛选，最终纳入 17 个 RCT^[7-23]。文献筛选流程及结果见图 1。

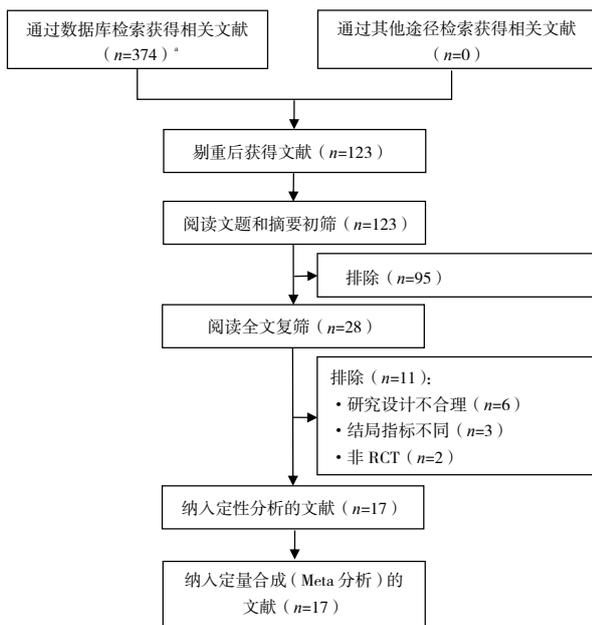


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*所检索的数据库及检出文献数具体如下，PubMed (n=103)、Embase (n=42)、Cochrane Library (n=2)、CNKI (n=79)、SinoMed (n=12)、VIP (n=45)、WanFang Data (n=91)。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的发表年份为 2012—2025 年，涉及 1 532 例患者，试验组为尼莫地平联合他汀类药物，对照组为尼莫地平单药。除 3 项研究^[16-17, 23]未完整报告平均年龄外，其余研究在主要基线资料（年龄、性别、干预措施等）方面总体均衡，具有可比性，见表 1。

2.3 纳入研究的偏倚风险评价结果

4 项研究^[9, 15, 17, 23]未说明随机序列产生的具体方法，其余研究报告了随机分配方式，因此判断为低风险。分配隐藏在所有研究中均有完整描述。盲法方面，仅 2 项研究^[7, 22]明确说明实施情况，其余研究未提及或信息不足。随访完整性方面，各研究未见明确报告失访或中途退组情况。各研究均完整呈现预设结局指标。其他偏倚方面，1 项研究^[17]因高风险而单独标注，3 项研究^[9-10, 13]存在不确定风险，其余均为低风险，见图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总体有效率

共纳入 11 项研究^[7, 9-13, 16, 19-20, 22-23]。研究间无统计学异质性 ($P > 0.1$, $I^2=0.0\%$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，试验组总体有效率高于对照组，差异有统计学意义 [OR=3.51, 95%CI (2.55, 4.84), $P < 0.05$]，见图 3。

按他汀类药物不同品种进行亚组分析（瑞舒伐他汀仅 1 项研究^[7]，无法进行合并）。固定效应模型 Meta 分析结果显示，阿托伐他汀亚组共 5 项研究^[16, 19-20, 22-23]，试验组总体有效率优于对照组 [OR=3.32, 95%CI (1.97, 5.57)]；辛伐他汀亚组共 4 项研究^[9-12]，试验组总体有效率也优于对照组 [OR=2.54, 95%CI (1.42, 4.54)]。同时，亚组间差异无统计学意义（固定效应： $\chi^2=0.44$, $P=0.505$ ），提示不同他汀类药物对总体有效率的提升幅度相近，见图 4。

2.4.2 神经功能损失评分

4 项研究^[14, 18-20]报告了神经功能损失评分，其中 1 项研究^[18]显示治疗后观察组 GCS 与 GOS 评分优于对照组 ($P < 0.05$)；其余 3 项研究^[14, 19-20]则分别采用 NDS 或 NIHSS 评分（分数越高表示神经功能受损越严重）。由于 GCS/GOS 评分的评价维度及统计呈现方式与 NDS/NIHSS 评分存在明显差异，且原文未提供可转换为 SMD 所需的均值及标准差数据，无法进行量化整合，因此该研究^[18]未纳入 Meta 分析，仅进行定性描述。共纳入 3 项研究^[14, 19-20]进行合并分析，研究间存在统计学异质性 ($P < 0.1$, $I^2=86\%$)。依次排除每篇文献后异质性未见明显降低，因此采用随机效应模型进行 Meta 分析。结果显示，试验组治疗后神经功能损失程度明显低于对照组 [SMD=1.92, 95%CI (2.67, 1.16), $P < 0.001$]，见图 5。

表1 纳入研究的基本特征
Table 1. Basic characteristics of the included studies

Table with 7 columns: 纳入研究 (Study), 例数 (T/C) (Sample size), 平均年龄 (岁) (Average age), 干预措施 (Intervention), 干预时长 (周) (Intervention duration), 结局指标 (Outcome). Rows list 23 studies with their respective characteristics.

注: T. 试验组; C. 对照组; -. 未报道; ①总体有效率; ②神经功能损失评分; ③总体不良反应发生率 (如脑血管痉挛、再出血、失眠发热、死亡); ④炎症因子、氧化应激等指标。

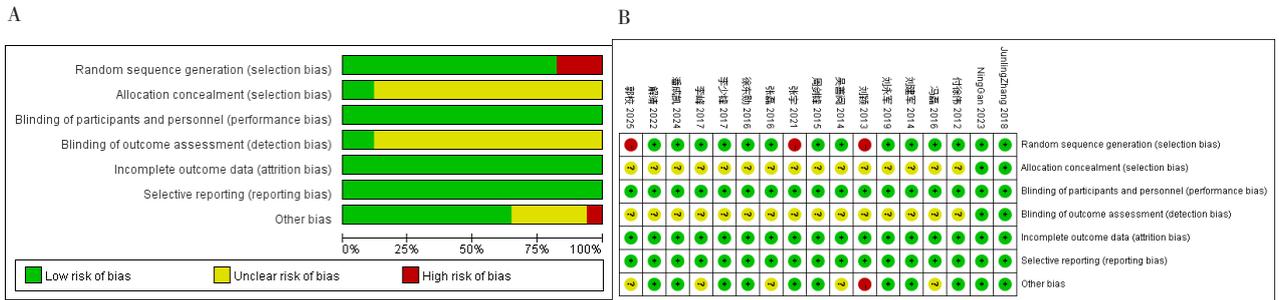


图2 纳入研究的偏倚风险评估结果
Figure 2. Risk of bias assessment of included studies

注: A. 总体评价; B. 单个研究评估。

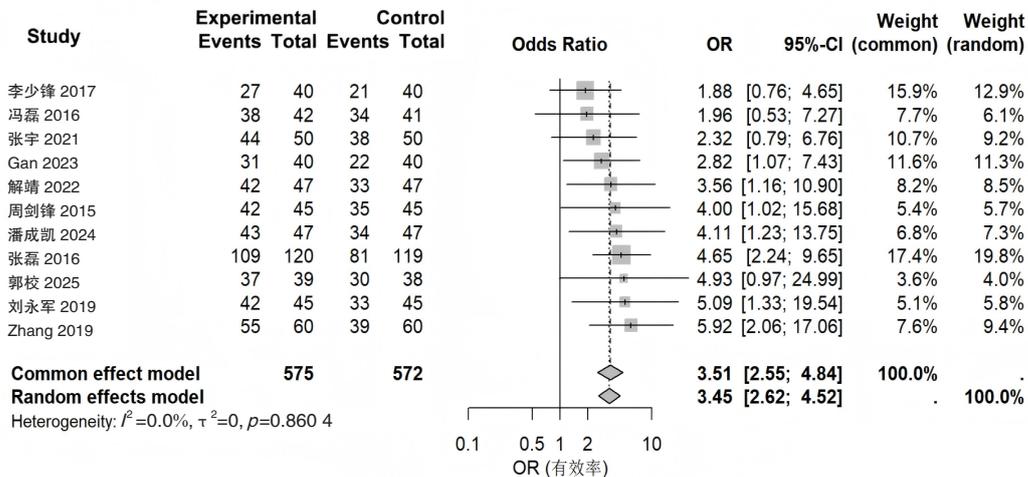


图3 2组总体有效率比较的Meta分析
Figure 3. Meta-analysis of the overall efficiency rate comparison between the two groups

2.4.3 不良反应发生率

共 9 项研究 [8, 10, 12-16, 21, 23] 报告了安全性监测的结果 (1 项研究 [17] 因整体偏倚风险较高, 且 2 组不良反应发生率无显著差异, 未纳入)。研究间

存在统计学异质性 ($P < 0.1$, $I^2=50.4%$), 采用随机效应模型进行 Meta 分析, 结果显示, 2 组不良反应发生率差异无统计学意义 [OR=0.60, 95%CI (0.28, 1.29)], $P > 0.05$, 见图 6。

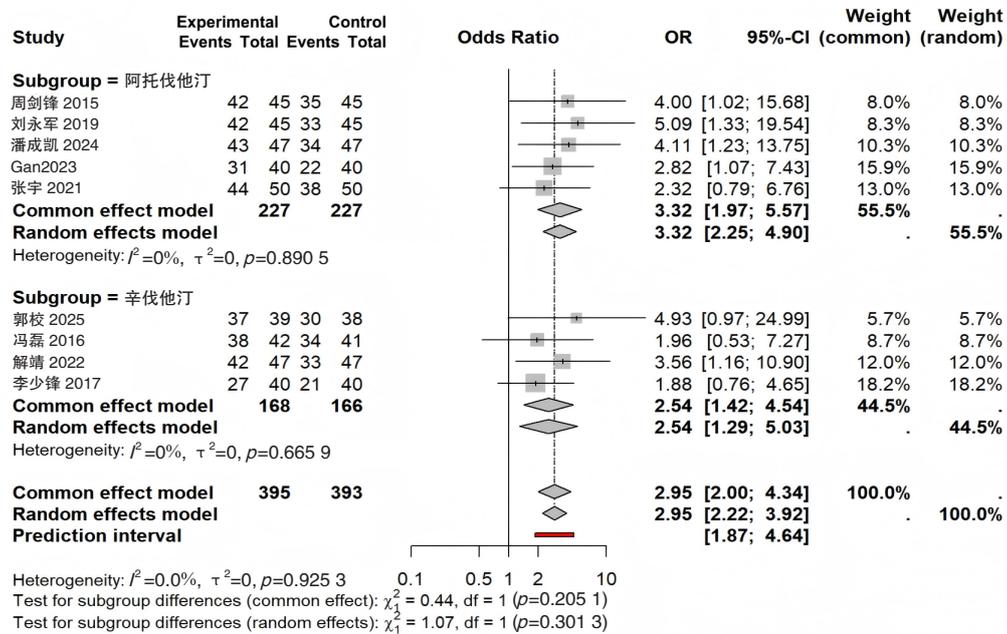


图4 不同他汀类药物亚组的总体有效率森林图

Figure 4. Forest plot of overall efficacy rate across different statin subgroups

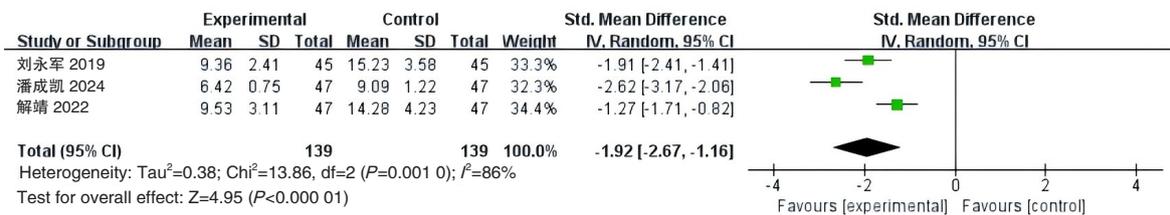


图5 2组神经功能损失评分比较的Meta分析

Figure 5. Meta-analysis of the comparison between two groups of neurologic deficit scores

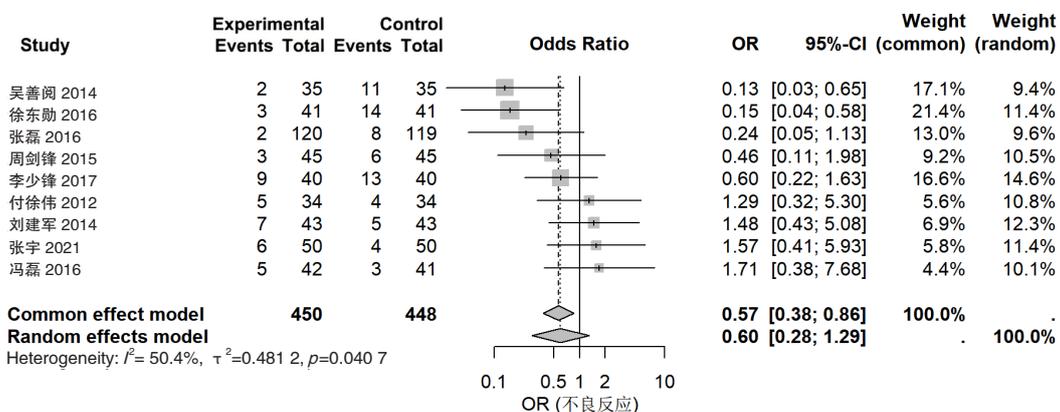


图6 2组总体不良反应发生率比较的Meta分析

Figure 6. Meta-analysis of the comparison of the incidence of overall adverse reactions

3 讨论

本次系统评价与 Meta 分析基于现有 RCT，对比尼莫地平联合他汀类药物与单用尼莫地平在 SAH 患者中应用的结局差异。Meta 分析结果显示，联合用药方案可显著提高总体有效率，并降低神经功能损失评分，且与单药治疗相比，不良反应发生率无显著差异。提示尼莫地平联合他汀类药物方案在预防 DCI、改善神经功能均更优且安全，可能的作用机制包括：①尼莫地平作为二氢吡啶类钙通道阻滞剂，美国神经病学学会和美国头痛协会的指南^[24]已明确推荐尽早肠内给药，以改善患者功能结局、降低继发缺血相关风险；②他汀类药物除调脂作用外，还具有抗炎、抗氧化、改善内皮功能及提高一氧化氮生物利用度等“多效性”，理论上可在微循环灌注、神经炎症与氧化应激层面与尼莫地平形成协同互补，从而改善神经功能^[25]。

异质性方面，针对神经功能损失评分这一指标进行 Meta 分析时，各研究间呈现显著的统计学异质性，可能与不同研究采用的量表类型、评估时间点、基础病情严重程度分布以及围手术期/重症管理策略差异相关。针对总体有效率这一指标进行 Meta 分析时，各研究间异质性较低，可能与其作为“综合结局”的定义较为接近有关，但也需警惕其在不同研究中构成要素不完全一致所带来的可比性限制。

本研究拟对炎症因子与氧化应激相关指标进行 Meta 分析，以进一步验证他汀类药物“多效性”在 SAH 后早期脑损伤中的潜在机制。然而，纳入 RCT 中仅个别研究报告了相关实验室指标终点，且指标体系与报告形式差异较大（如炎症因子包括 CRP、IL-6、TNF- α 等，氧化应激指标包括 MDA、SOD、GSH-Px 等），部分研究仅报告治疗前后变化趋势而未提供可合并的均值及标准差，或检测时间窗不一致。在可合并研究数量不足（仅 1 项）的情况下，进行定量合并可能产生统计不稳定与偏倚风险，因此未对上述指标开展 Meta 分析。

在安全性与用药管理层面，需要关注尼莫地平与他汀类药物潜在的相互作用。不同他汀类药物代谢途径差异显著，例如阿托伐他汀、辛伐他汀等主要经 CYP3A4 代谢，而瑞舒伐他汀、普伐

他汀受 CYP3A4 影响较小；此外，他汀类药物的体内处置还与有机阴离子转运多肽（organic anion transporting polypeptides, OATP）/乳腺癌抗性蛋白（breast cancer resistance protein, BCRP）等转运体相关，其中阿托伐他汀的肝摄取转运在清除中具有重要作用^[26]。尼莫地平同样为 CYP3A4 底物，合并使用经 CYP3A4 代谢药物时理论上可能发生代谢途径重叠，导致尼莫地平暴露水平升高而增加低血压风险，或他汀类药物暴露水平升高而增加肌毒性风险。因此，临床与后续研究可优先选择 CYP3A4 依赖性较低的他汀类药物并加强血压与肌酶监测，以降低潜在相互作用风险。

值得注意的是，近年来多项研究^[27-28]进一步揭示了他汀类药物在 SAH 后早期脑损伤中的神经保护作用。阿托伐他汀不仅通过减少活性氧生成、抗细胞凋亡及调节自噬发挥作用，还可能涉及对细胞焦亡的调控^[27]。动物实验^[28]表明，在 SAH 小鼠丝穿孔模型及血红素诱导的神经元损伤模型中，阿托伐他汀能改善生存率与神经功能损失评分，降低脑含水量并提高神经元存活率。机制方面，其通过下调 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 1（NOD-like receptor family pyrin domain containing 1, NLRP1）、胱天蛋白酶 1（caspase-1）裂解产物及下游炎症因子 IL-1 β 、IL-18 的表达，抑制了细胞焦亡与神经炎症，最终减轻了神经元损伤。阿托伐他汀在 SAH 相关早期脑损伤中可能通过干预焦亡通路发挥神经保护作用，但其在临床中的确切价值尚需进一步验证。

本研究也存在一定局限性：①纳入研究数量与样本量有限，部分研究可能存在方法学质量不足；②患者基线特征（病情分级、动脉瘤处理方式、合并症）与干预措施的细节（如他汀类药物品种、剂量、给药途径、疗程及伴随治疗）存在差异，可能影响合并效应；③纳入的研究多集中于短期疗效，长期神经功能与认知结局指标的改善仍缺乏高质量随访数据；④联合用药的潜在药物相互作用（如 CYP3A4 代谢竞争）尚未充分评估，在合并多种基础疾病的人群中应用时仍需谨慎。

综上，现有证据表明，尼莫地平联合他汀类药物在预防 SAH 患者 DCI、改善神经功能方面均优于尼莫地平单药，且具有安全性。结合美国心脏协会/美国卒中协会（American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA）2023 年

版指南^[29]对“常规他汀类药物用于改善动脉瘤性的蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)结局不推荐”的立场,且受纳入研究数量及质量的限制,因此上述结论仍需开展大样本、多中心的高质量 RCT 予以验证。

利益冲突声明: 作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

- 1 Luzzi S, Bektaşoğlu PK, Doğruel Y, et al. Beyond nimodipine: advanced neuroprotection strategies for aneurysmal subarachnoid hemorrhage vasospasm and delayed cerebral ischemia[J]. *Neurosurg Rev*, 2024, 47(1): 305. DOI: [10.1007/s10143-024-02543-5](https://doi.org/10.1007/s10143-024-02543-5).
- 2 Schwarting J, Harapan BN, Lin X, et al. Nimodipine reduces microvasospasms after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Stroke*, 2023, 54(10): 2666–2670. DOI: [10.1161/STROKEAHA.123.043976](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.123.043976).
- 3 Shah VA, Gonzalez LF, Suarez JL. Therapies for delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2023, 39(1): 36–50. DOI: [10.1007/s12028-023-01747-9](https://doi.org/10.1007/s12028-023-01747-9).
- 4 Thilak S, Brown P, Whitehouse T, et al. Diagnosis and management of subarachnoid haemorrhage[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1850. DOI: [10.1038/s41467-024-46015-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-46015-2).
- 5 Zhang Y, Ma F, Gan N, et al. Application of nimodipine combined with statins in the treatment of subarachnoid haemorrhage[J]. *J Pak Med Assoc*, 2025, 75(5): 767–771. DOI: [10.47391/JPMA.11366](https://doi.org/10.47391/JPMA.11366).
- 6 邓可刚. The Cochrane Library "New search" 图标的特点及相关检索策略分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(7): 809–814. [Deng KG. Analyzing the characteristics of the flag new search and the correlative search strategies in the Cochrane Library[J]. *China Journal of Evidence-Based Medicine*, 2009, 9(7): 809–814.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-2531](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-2531).
- 7 Zhang J, Liu N, Yang C. Effects of rosuvastatin in combination with nimodipine in patients with mild cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease[J]. *Panminerva Med*, 2019, 61(4): 439–443. DOI: [10.23736/S0031-0808.18.03475-4](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.18.03475-4).
- 8 刘建军, 刘海超, 王崇智. 辛伐他汀联合尼莫地平防治蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛、迟发性脑缺血的作用[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(6): 76–77. [Liu JJ, Liu HC, Wang CZ. The effect of simvastatin combined with nimodipine in preventing and treating posterior cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage[J]. *China Journal of Practical Neurology*, 2014, 17(6): 76–77.] DOI: [CNKI:SUN:HNSJ.0.2014-06-045](https://doi.org/CNKI:SUN:HNSJ.0.2014-06-045).
- 9 郭校, 吴增宝. 辛伐他汀联合尼莫地平对 SAH 后 CVS 患者氧化应激及炎症因子的影响[J]. *中国医学创新*, 2025, 22(16): 63–67. [Guo X, Wu ZB. Effect of simvastatin combined with nimodipine on oxidative stress and inflammatory factors in patients with CVS after SAH[J]. *China Medical Innovation*, 2025, 22(16): 63–67.] DOI: [CNKI:SUN:ZYCX.0.2025-16-016](https://doi.org/CNKI:SUN:ZYCX.0.2025-16-016).
- 10 冯磊, 林涛, 车海江, 等. 尼莫地平联合辛伐他汀防治自发性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(4): 302–303, 306. [Feng L, Lin T, Che HJ, et al. Clinical efficacy of nimodipine combined with simvastatin on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurological Injury and Functional Reconstruction*, 2016, 11(4): 302–303, 306.] DOI: [10.16780/j.cnki.sjssgncj.2016.04.006](https://doi.org/10.16780/j.cnki.sjssgncj.2016.04.006).
- 11 解靖, 张璐, 甘宁, 等. 尼莫地平联合辛伐他汀对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛病人微炎症状态及氧化应激水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(10): 1894–1896. [Jie J, Zhang L, Gan N, et al. Nifedipine combined with simvastatin affects micro-inflammatory status and oxidative stress levels in patients with post-subarachnoid hemorrhage cerebral vasospasm[J]. *Journal of Integrated Chinese and Western Medicine for Cardiovascular Diseases*, 2022, 20(10): 1894–1896.] DOI: [CNKI:SUN:ZYYY.0.2022-10-041](https://doi.org/CNKI:SUN:ZYYY.0.2022-10-041).
- 12 李少锋, 彭宇晓. 尼莫地平联合辛伐他汀对蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛患者的临床分析[J]. *海峡药学*, 2017, 29(5): 100–101. [Li SF, Peng YX. Clinical analysis of nimodipine combined with simvastatin in patients with posterior cerebral vascular spasm following subarachnoid hemorrhage[J]. *Strait Pharmaceutical*, 2017, 29(5): 100–101.] DOI: [CNKI:SUN:HAIX.0.2017-05-047](https://doi.org/CNKI:SUN:HAIX.0.2017-05-047).
- 13 张磊. 尼莫地平联合帕伐他汀预防蛛网膜下腔出血术后脑血管痉挛的效果观察[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(14): 2870–2871. [Zhang L. Effect of nimodipine combined with parafenit to prevent postoperative cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage[J]. *Clinical Medical Literature Electronic Journal*, 2016, 3(14): 2870–2871.] DOI: [CNKI:SUN:LCWX.0.2016-14-135](https://doi.org/CNKI:SUN:LCWX.0.2016-14-135).
- 14 徐东勋, 伍雪英, 杨友松. 尼莫地平联合帕伐他汀预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的效果观察及对内皮素-1、一氧化氮的影响[J]. *实用医院临床杂志*, 2016, 13(3): 48–50. [Xu DX, Wu XY, Yang YS. Effect observation of nimodipine combined with atorvastatin in the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage and effect on ET-1 and NO[J]. *Practical Hospital Clinical Journal*, 2016, 13(3): 48–50.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-6170.2016.03.014](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6170.2016.03.014).
- 15 吴善阅. 尼莫地平联合阿托伐他汀钙预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的临床疗效分析[J]. *吉林医学*, 2014, 35(12): 2574. [Wu SY. Clinical efficacy analysis of nimodipine combined with atorvastatin calcium in preventing cerebral vascular spasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Journal of Jilin Medical University*, 2014, 35(12): 2574.] DOI: [10.3969/j.issn.1004-0412.2014.12.063](https://doi.org/10.3969/j.issn.1004-0412.2014.12.063).
- 16 周剑锋. 尼莫地平联合阿托伐他汀钙预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 45 例临床评价[J]. *中国药业*, 2015, 24(19): 33–34. [Zhou JF. Clinical studies of nimodipine combined with atorvastatin calcium for the prevention of cerebral vasospasm after

- subarachnoid hemorrhage in 45 cases[J]. *China Pharmaceutical*, 2015, 24(19): 33–34.] DOI: [CNKI:SUN:YYGZ.0.2015-19-017](https://doi.org/10.132669/pjms.39.2.6721).
- 17 刘颖, 袁培铎, 周正森, 等. 尼莫地平联合阿托伐他汀钙预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2013, 16(12): 40–41. [Liu Y, Yuan PD, Zhou ZS, et al. Nimodipine combined with atorvastatin calcium for the prevention of posterior cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *China Journal of Practical Neurology*, 2013, 16(12): 40–41.] DOI: [10.3969/j.issn.1673-5110.2013.12.022](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5110.2013.12.022).
- 18 李峰, 千超, 肖学谦. 动脉内尼莫地平反复灌注联合口服辛伐他汀治疗蛛网膜下腔出血后症状性脑血管痉挛的临床疗效[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12(1): 73–75. [Li F, Qian C, Xiao XQ. Clinical efficacy of repeated arterial inflow of nimodipine combined with oral simvastatin in treating symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurological Injury and Functional Reconstruction*, 2017, 12(1): 73–75.] DOI: [10.16780/j.cnki.sjssngcj.2017.01.022](https://doi.org/10.16780/j.cnki.sjssngcj.2017.01.022).
- 19 刘永军, 刘吉祥, 高翔, 等. 阿托伐他汀联合尼莫地平治疗蛛网膜下腔出血的临床疗效及对血清 S-100B、Ang 水平的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(6): 1148–1151. [Liu YJ, Liu JX, Gao X, et al. Curative efficacy of atorvastatin combined with nimodipine in the treatment of subarachnoid hemorrhage and its effects on the serum s-100b and ang levels[J]. *Modern Biomedical Advances*, 2019, 19(6): 1148–1151.] DOI: [10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.032](https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.032).
- 20 潘成凯. 阿托伐他汀联合尼莫地平治疗外伤性蛛网膜下腔出血的临床疗效观察[J]. *中外医药研究*, 2024, 3(12): 28–30. [Pan CK. Clinical efficacy of atorvastatin combined with nimodipine in the treatment of traumatic subarachnoid hemorrhage[J]. *Chinese and Foreign Medical Research*, 2024, 3(12): 28–30.] DOI: [10.3969/j.issn.2096-6229.2024.12.009](https://doi.org/10.3969/j.issn.2096-6229.2024.12.009).
- 21 付徐伟, 岳慧丽, 常留军. 阿托伐他汀钙联合尼莫地平防治蛛网膜下腔出血迟发性脑血管痉挛[J]. *临床医学*, 2012, 32(10): 55–56. [Fu XW, Yue HL, Chang LJ. Atorvastatin calcium combined with nimodipine for the prevention and treatment of delayed cerebral vascular spasm in subarachnoid hemorrhage[J]. *Clinical Medicine*, 2012, 32(10): 55–56.] DOI: [10.3969/j.issn.1003-3548.2012.10.031](https://doi.org/10.3969/j.issn.1003-3548.2012.10.031).
- 22 Gan N, Jia TL, Tian N, et al. Effect of nimodipine combined with atorvastatin calcium on microinflammation and oxidative stress levels in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Pak J Med Sci*, 2023, 39(2): 434–438. DOI: [10.12669/pjms.39.2.6721](https://doi.org/10.12669/pjms.39.2.6721).
- 23 张宇, 马非凡, 甘宁, 等. 尼莫地平联合阿托伐他汀钙预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的临床疗效分析[J]. *科学养生*, 2021, 24(18): 274. [Zhang Y, Ma FF, Gan N, et al. Clinical efficacy analysis of nimodipine combined with atorvastatin calcium in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Science and Health Preservation*, 2021, 24(18): 274.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-9714.2021.18.274](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-9714.2021.18.274).
- 24 Oskoui M, Pringsheim T, Billingshurst L, et al. Practice guideline update summary: pharmacologic treatment for pediatric migraine prevention: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society[J]. *Headache*. 2019, 59(8): 1144–1157. DOI: [10.1111/head.13625](https://doi.org/10.1111/head.13625).
- 25 Willems S, Marschner JA, Kulu W, et al. Nurr1 modulation mediates neuroprotective effects of statins[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(18): e2104640. DOI: [10.1002/adv.202104640](https://doi.org/10.1002/adv.202104640).
- 26 Hirota T, Fujita Y, Ieiri I. An updated review of pharmacokinetic drug interactions and pharmacogenetics of statins[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(9): 809–822. DOI: [10.1080/17425255.2020.1801634](https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1801634).
- 27 Chen M, Zhang Q, Liu H, et al. Influence of nimodipine combined with ulinastatin on neurological function and inflammatory reaction in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 210: 106981. DOI: [10.1016/j.clineuro.2021.106981](https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106981).
- 28 Yu L, Liu S, Zhou R, et al. Atorvastatin inhibits neuronal apoptosis via activating cAMP/PKA/p-CREB/BDNF pathway in hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. *FASEB J*, 2022, 36(4): e22263. DOI: [10.1096/fj.202101654RR](https://doi.org/10.1096/fj.202101654RR).
- 29 Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, et al. 2023 Guideline for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2023, 54(7): e314–e370. DOI: [10.1161/STR.0000000000000436](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000436).

收稿日期: 2025年10月20日 修回日期: 2026年02月23日
本文编辑: 杨燕 洗静怡