

西洛他唑治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的作用机制和临床研究进展

陈偲偲, 汤浩, 周继红*

上海市松江区中心医院 药剂科, 上海 201600

摘要: 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的迟发性脑缺血是患者严重残疾甚至死亡的主要原因, 迟发性脑缺血形成的主要危险因素是脑血管痉挛。西洛他唑是磷酸二酯酶III的选择性抑制剂, 可舒张血管、抗脂质过氧化、抗血管炎症因子、抑制基底动脉的表型转化和内皮损伤以及抑制腱糖蛋白-C。近年来一系列临床试验表明西洛他唑单用或者联合使用可有效治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛, 进而改善迟发性脑缺血。回顾了西洛他唑在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的作用机制和临床研究, 为进一步研究西洛他唑在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的应用提供参考。

关键词: 西洛他唑; 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; 舒张血管; 脂质过氧化; 血管炎症因子; 腱糖蛋白-C

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)12-3161-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.043

Progress on mechanism and clinical research of cilostazol in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage

CHEN Si-si, TANG Hao, ZHOU Ji-hong

Department of Pharmacy, Shanghai Songjiang District Central Hospital, Shanghai 201600, China

Abstract: Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is the main cause of severe disability and even death in patients, and the main risk factor for the formation of delayed cerebral ischemia is cerebral vasospasm. Cilostazol is a selective inhibitor of phosphodiesterase III, which can dilate blood vessels, resist lipid peroxidation, inhibit vascular inflammatory factors, inhibit basal artery phenotype transformation and endothelial injury, and inhibit tenascin-C. In recent years, a series of clinical trials have shown that cilostazol alone or in combination can effectively treat cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, thereby improving delayed cerebral ischemia. This article reviews the mechanism of action and clinical research of cilostazol in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, providing reference for further research on the application of cilostazol in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Key words: cilostazol; aneurysmal subarachnoid hemorrhage; dilate blood vessel; lipid peroxidation; vascular inflammatory factor; tenascin-C

动脉瘤性蛛网膜下腔出血是指颅内动脉瘤破裂, 导致血液外渗至蛛网膜下腔, 极有可能继发迟发性脑缺血, 造成神经系统预后不佳, 甚至死亡^[1]。动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的迟发性脑缺血是患者严重残疾甚至死亡的主要原因, 目前认为迟发性脑缺血形成的主要危险因素是脑血管痉挛。目前国内外大部分指南均推荐早期使用尼莫地平来改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛^[2-5], 但尼莫地平仅能改善微血管痉挛, 而对大血管痉挛没有

显著改善作用^[6], 服用期间易造成全身性动脉低血压, 因此需要更完善的治疗方案来改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛。西洛他唑是磷酸二酯酶III抑制剂, 抑制血小板聚集和舒张血管, 在临床上广泛用于间歇性跛行和脑梗死。西洛他唑可舒张血管、抗脂质过氧化、抗血管炎症因子、抑制基底动脉的表型转化和内皮损伤以及抑制腱糖蛋白-C。近年来一系列临床试验表明西洛他唑单用或联合使用均可有效治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的

收稿日期: 2023-09-12

基金项目: 上海市临床药学重点专科建设项目 (沪卫计药政[2018]5号)

作者简介: 陈偲偲, 女, 硕士, 主管药师。E-mail: 244979561@qq.com

*通信作者: 周继红, 女, 本科, 主管药师。E-mail: zhoujihong2023@163.com

脑血管痉挛,进而改善迟发性脑缺血。本文回顾了西洛他唑在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的作用机制和临床研究,为进一步研究西洛他唑在动脉瘤性蛛网膜下腔出血中的应用提供参考。

1 作用机制研究

1.1 舒张血管

Birk 等^[7]开展的随机、双盲、交叉试验评估了西洛他唑对人脑血流动力学的影响,参与者口服西洛他唑 200 mg 或等量安慰剂,在服药后的 4 h 内西洛他唑组大脑中动脉脑血流速度较安慰剂组显著下降,但全部或局部脑血流量没有显著变化,同时参与者的颞浅动脉和桡动脉直径均增加,表明西洛他唑可能是治疗脑血管痉挛的有效药物。Onal 等^[8]建立了兔基底动脉血管痉挛模型,等量分为 3 组,按体质量分别鞘内注射西洛他唑溶液 (10 mg/kg, 1 次/8 h)、尼莫地平溶液 (0.05 mg/kg, 1 次/4 h) 和空白溶液 (10 mg/kg, 1 次/8 h),72 h 后测量基底动脉管腔截面面积,结果显示西洛他唑组和尼莫地平组兔的基底动脉管腔面积、横截面积均显著大于空白溶液组,表明西洛他唑和尼莫地平同样可改善脑血管痉挛。Kawanabe 等^[9]将小鼠离体股动脉和颅内动脉平滑肌细胞与不同浓度西洛他唑溶液共同孵育 24 h,证实西洛他唑可通过依赖环磷酸腺苷 (cAMP) 的蛋白激酶信号通路来抑制内皮素诱导的血管收缩和细胞增殖。内皮素可通过多种途径介导动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛^[10],因此西洛他唑可通过 cAMP 蛋白激酶信号通路来改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛。

1.2 抗脂质过氧化

Ito 等^[11]将蛛网膜下腔出血模型大鼠分为实验组和对照组,每组各 10 只,按体质量 30 mg/kg 分别灌胃西洛他唑溶液和空白溶液,1 次/8 h,给药后第 2 天,核磁检测显示西洛他唑组大鼠的基底动脉直径和横截面面积变化值均小于对照组,脑脊液检测显示西洛他唑组蛛网膜下腔出血大鼠脑脊液中脂质氧化物丙二醛和 8-异前列腺素的水平明显下降,表明西洛他唑可以通过抑制脂质过氧化来改善蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛。

1.3 抗血管炎症因子

Nishino 等^[12]研究了西洛他唑对蛛网膜下腔出血后血管系统和血管周围炎症的形态学变化的影响,将 38 只大鼠随机等量分为蛛网膜下腔出血 - 常规喂养组、蛛网膜下腔出血 - 药物喂养组和非蛛

网膜下腔出血 - 常规喂养组,药物喂养组的西洛他唑在饲料中质量分数为 0~1%,常规喂养组不添加西洛他唑,3 组大鼠自由进食,7 d 后处死,测量基底动脉的壁厚、内腔周长和横截面积,显微切片显示西洛他唑组的大鼠基底动脉血管痉挛明显减轻,管腔通畅度提高,管壁厚度减轻;免疫组织学研究显示药物喂养组大鼠外膜层和蛛网膜下腔的炎症巨噬细胞浸润减少,表明西洛他唑可通过抑制炎症反应来缓解动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛。

1.4 抑制基底动脉的表型转化和内皮损伤

血管平滑肌细胞的表型转化和血管内皮细胞的凋亡参与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的发生,血管平滑肌细胞的表型转化可能与过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ 有关^[13]。Yamaguchi-Okada 等^[14]将 21 只犬分为非蛛网膜下腔出血组 (3 只)、蛛网膜下腔出血组 (6 只)、蛛网膜下腔出血 - 低剂量西洛他唑组 (6 只, 10 mg/kg, 2 次/d)、蛛网膜下腔出血 - 高剂量西洛他唑组 (6 只, 30 mg/kg, 2 次/d),7 d 后处死。显微切片显示蛛网膜下腔出血组和低剂量西洛他唑组基底动脉内皮细胞保存数较非蛛网膜下腔出血组显著减少,高剂量西洛他唑组的基底动脉内皮细胞保存数量较非蛛网膜下腔出血组显著增多;免疫组织学研究显示西洛他唑组的基底动脉肌球蛋白重链合成染色减少,收缩型染色恢复,表明西洛他唑可通过抑制基底动脉的血管平滑肌细胞的表型转化和延缓血管内皮损伤来减轻动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛。Shimamura 等^[15]总结了血管平滑肌细胞在动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的表型转化机制,提出西洛他唑具有预防血管平滑肌细胞表型转化和降低脑血管痉挛的潜力。

1.5 抑制腱糖蛋白-C

Fujinaga 等^[16]研究了局部使用西洛他唑对冠状动脉旁路移植术中血管内膜的增生作用,构建了游离动脉移植物狭窄的大鼠模型,分为实验组和对照组,实验组局部使用西洛他唑凝胶 (25 mg/200 mL 二甲基亚砜、20%普朗尼克凝胶),对照组局部使用空白载体凝胶 (200 mL 二甲基亚砜、20%普朗尼克凝胶),术后第 7、14、28 天采集动脉移植物进行形态测量和免疫组化分析,结果显示西洛他唑可显著抑制游离动脉移植物的血管内膜平滑肌细胞增生和腱糖蛋白-C 的合成,但未具体阐明该机制。

有研究结果显示腱糖蛋白-C 参与了动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的脑损伤、迟发性脑缺血和脑血管痉挛的发生^[17]。腱糖蛋白-C 上调了 Toll 样受体 4 (TLR4)、应激活化蛋白激酶 (JNK) 和丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 水平, 进而导致颅内动脉脑血管痉挛样狭窄^[18]; 腱糖蛋白-C 通过 TLR4/核因子 κ B (NF- κ B) /白细胞介素 1 β (IL-1 β) 和白细胞介素 6 (IL-6) 信号级联诱导神经细胞的凋亡^[19-20]。Tong 等^[21]进行的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤分化细胞实验进一步证实腱糖蛋白-C 基因沉默可使 NF- κ B 信号通路失活, 从而减轻细胞凋亡和神经炎症。

2 临床研究

2.1 单用

Senboku 等^[22]进行的 1 项多中心、前瞻性、随机试验评估了西洛他唑对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者预后的效果, 纳入 109 例动脉瘤性蛛网膜下腔出血并接受手术夹闭治疗的患者, 随机等量分为对照组和药物组, 术后药物组口服西洛他唑 100 mg, 2 次/d, 对照组不口服药物, 持续 14 d, 结果显示药物组脑血管痉挛和迟发性脑缺血的概率显著低于对照组。Matsuda 等^[23]纳入日本 3 家医疗机构在 2010—2013 年接受动脉瘤夹闭手术或血管内弹簧圈栓塞修复的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者, 共计 158 例, 随机等量分为西洛他唑组和其余抗血小板药物组, 两组患者的概况无统计学差异, 单因素分析显示西洛他唑显著降低了脑血管痉挛和不良结局的发生率, 试验过程中未出现严重不良事件。随后 Ido 等^[24]横断面调查纳入了日本 579 家医疗机构收治的 17 343 例动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者, 等量分为高龄组 (≥ 75 岁) 和非高龄组 (< 75 岁), 比较西洛他唑在两组患者住院期间治疗效果, 多变量分析提示使用西洛他唑后两个年龄段患者院内的死亡率均降低, 两组患者在不良结局方面无明显差异。近期 Nakajima 等^[25]回顾了 2013—2019 年日本 9 家初级卒中中心的 202 例 75 岁以上的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者的治疗方案和转归, 探究发病后 90 d 预后良好 (改良 Rankin 量表评分 mRS 0~2 分) 和预后不良 (mRS 3~6 分) 患者的临床变量、不良结局的影响因素, 单因素和多变量分析均显示接受西洛他唑治疗的患者预后较好, 迟发性脑缺血的发生率较低。

除了脑血管痉挛以外, 大脑皮层扩散性去极化也是动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者脑损伤的独立

标志之一, 进而导致神经系统预后不佳^[26-27]。

Sugimoto 等^[28]纳入 50 例年龄 20 岁以上并在发病后 72 h 内行血管夹闭治疗的动脉瘤患者, 随机等量分为西洛他唑组和对照组, 在发病后 96 h 开始给予西洛他唑片 100 mg, 2 次/d, 维持 12 d。电生理监测显示西洛他唑组患者的每日扩散去极化时间、等电个数较对照组均显著下降; 血管或 CT 造影也显示西洛他唑组患者的迟发性脑缺血和脑血管痉挛患病率较对照组低, 但两组间无统计学差异, 同时动物实验也显示西洛他唑缩短了模型大鼠扩散性缺血的持续时间, 表明西洛他唑在减少动脉瘤性蛛网膜下腔出血后皮质扩散性缺血和迟发性脑缺血方面的潜力。

2.2 联合使用

尼莫地平是一种钙通道阻滞剂, 临床用于治疗蛛网膜下腔出血后的迟发性脑缺血, 目前尚不清楚西洛他唑与尼莫地平联用的效果。1 项正在进行的 4 期临床试验 (Trial Number: CN-02191791) 研究西洛他唑与尼莫地平联用在预防脑血管介入后迟发性脑缺血和脑血管痉挛中的作用^[29]。克拉生坦是一种选择性内皮素受体拮抗剂, 可抑制内皮素介导的脑血管痉挛^[30], 目前尚无克拉生坦与其他药物联用治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血的疗效研究。Muraoka 等^[31]进行了 1 项多中心回顾性队列研究, 纳入了 2022 年 6 月至 2023 年 3 月在接受外科夹闭术或弹簧圈栓塞术的动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者, 术后第 1 天起口服西洛他唑 200 mg、1 次/d, 匹伐他汀 2 mg、1 次/d, 左乙拉西坦 1 000 mg/d 或吡仑帕奈水合物 2 mg/d, 联合静脉注射克拉生坦 14 mg/h, 治疗持续 2 周, 出院时患者迟发性脑缺血的发生率和不良结局均低于既往研究。

2.3 其他

近几年多篇荟萃分析显示西洛他唑降低了症状性血管痉挛、血管造影血管痉挛和迟发性脑缺血的发生率, 改善了神经系统的预后, 显示出西洛他唑在改善动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者整体预后方面有广阔的应用前景^[32-36]。

3 结语

西洛他唑安全有效地降低了动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者迟发性脑缺血和脑血管痉挛的发生率, 同时改善了患者神经系统的预后, 这可能与西洛他唑舒张血管、抗脂质过氧化、抗血管炎症因子、抑制基底动脉的表型转化和内皮损伤以及抑制腱

糖蛋白-C 有关。目前开展的研究普遍为单中心、小样本研究,循证医学证据不够充分,并且研究主要集中在日、韩人群,需要更多的临床实验来验证西洛他唑在我国动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的有效性和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roquer J, Cuadrado-Godia E, Guimaraens L, *et al.* Short- and long-term outcome of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurology*, 2020, 95(13): e1819-e1829.
- [2] Hoh B L, Ko N U, 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.
- [3] Treggiari M M, Rabinstein A A, Busl K M, *et al.* Guidelines for the neurocritical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2023, 39(1): 1-28.
- [4] 张彤宇, 刘鹏, 向思诗, 等. 中国颅内破裂动脉瘤诊疗指南 [J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(8): 546-574.
- [5] *Subarachnoid Haemorrhage Caused by a Ruptured Aneurysm: Diagnosis and Management* [M]. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2022.
- [6] Datar S, Rabinstein A A. Postinterventional critical care management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23(2): 87-93.
- [7] Birk S, Kruuse C, Petersen K A, *et al.* The phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol dilates large cerebral arteries in humans without affecting regional cerebral blood flow [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(12): 1352-1358.
- [8] Onal M B, Bilginer B, Narin F, *et al.* Comparison of intrathecal cilostazol and nimodipine treatments in subarachnoid hemorrhage: an experimental study in rabbits [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 110(2): 43-48.
- [9] Kawanabe Y, Takahashi M, Jin X, *et al.* Cilostazol prevents endothelin-induced smooth muscle constriction and proliferation [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44476.
- [10] Vergouwen M D, Algra A, Rinkel G J. Endothelin receptor antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis update [J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2671-2676.
- [11] Ito H, Fukunaga M, Suzuki H, *et al.* Effect of cilostazol on delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats: evaluation using black blood magnetic resonance imaging [J]. *Neurobiol Dis*, 2008, 32(1): 157-161.
- [12] Nishino A, Umegaki M, Fujinaka T, *et al.* Cilostazol attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(8): 873-878.
- [13] Xu L, Wu J, Liu Y, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor β/δ regulates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage via modulating vascular smooth muscle cells phenotypic conversion [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(6): 860.
- [14] Yamaguchi-Okada M, Nishizawa S, Mizutani A, *et al.* Multifaceted effects of selective inhibitor of phosphodiesterase III, cilostazol, for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a dog model [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(2): 135-142.
- [15] Shimamura N, Ohkuma H. Phenotypic transformation of smooth muscle in vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(3): 357-364.
- [16] Fujinaga K, Onoda K, Yamamoto K, *et al.* Locally applied cilostazol suppresses neointimal hyperplasia by inhibiting tenascin-C synthesis and smooth muscle cell proliferation in free artery grafts [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, 128(3): 357-363.
- [17] Suzuki H, Kanamaru K, Shiba M, *et al.* Tenascin-C is a possible mediator between initial brain injury and vasospasm-related and -unrelated delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2015, 120: 117-121.
- [18] Fujimoto M, Suzuki H, Shiba M, *et al.* Tenascin-C induces prolonged constriction of cerebral arteries in rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 55: 104-109.
- [19] Fujimoto M, Shiba M, Kawakita F, *et al.* Deficiency of tenascin-C and attenuation of blood-brain barrier disruption following experimental subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(6): 1693-1702.
- [20] Liu L, Fujimoto M, Nakano F, *et al.* Deficiency of tenascin-C alleviates neuronal apoptosis and neuroinflammation after experimental subarachnoid hemorrhage in mice [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(11): 8346-8354.
- [21] Tong X, Zhang J, Shen M, *et al.* Silencing of tenascin-C inhibited inflammation and apoptosis via PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathway in subarachnoid hemorrhage cell model [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(1): 104485.
- [22] Senbokuya N, Kinouchi H, Kanamaru K, *et al.* Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(1): 121-130.
- [23] Matsuda N, Naraoka M, Ohkuma H, *et al.* Effect of cilostazol on cerebral vasospasm and outcome in patients

- with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2016, 42(1-2): 97-105.
- [24] Ai J, Ido K, Kurogi R, *et al*. Effect of treatment modality and cerebral vasospasm agent on patient outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly aged 75 years and older [J]. *PLoS One*, 2020, 15(4): e0230953.
- [25] Nakajima H, Okada T, Kawakita F, *et al*. Cilostazol may improve outcomes even in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage aged 75 years and older: Multicenter cohort study and propensity score-matched analyses [J]. *World Neurosurg*, 2023, S1878-8750(23)01444-4.
- [26] Dreier J P, Fabricius M, Ayata C, *et al*. Recording, analysis, and interpretation of spreading depolarizations in neurointensive care: Review and recommendations of the COSBID research group [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(5): 1595-1625.
- [27] Dreier J P, Winkler M K L, Major S, *et al*. Spreading depolarizations in ischaemia after subarachnoid haemorrhage, A diagnostic phase III study [J]. *Brain*, 2022, 145(4): 1264-1284.
- [28] Sugimoto K, Nomura S, Shirao S, *et al*. Cilostazol decreases duration of spreading depolarization and spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(6): 873-885.
- [29] Dawley T, Claus C F, Tong D, *et al*. Efficacy and safety of cilostazol-nimodipine combined therapy on delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A prospective, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial protocol [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10): e036217.
- [30] Endo H, Hagihara Y, Kimura N, *et al*. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Two randomized phase 3 trials in Japanese patients [J]. *J Neurosurg*, 2022, 137(6): 1707-1717.
- [31] Muraoka S, Asai T, Fukui T, *et al*. Real-world data of clazosentan in combination therapy for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter retrospective cohort study [J]. *Neurosurg Rev*, 2023, 46(1): 195.
- [32] Shan T, Zhang T, Qian W, *et al*. Effectiveness and feasibility of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol*, 2020, 267(6): 1577-1584.
- [33] Chen J, Tang P, Fu X. Cilostazol administration for subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 89: 305-310.
- [34] Bohara S, Garg K, Singh Rajpal P M, *et al*. Role of cilostazol in prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage-A systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis [J]. *World Neurosurg*, 2021, 150: 161-170.
- [35] Li L, Fu X, Qiu H, *et al*. Effects of cilostazol treatment for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of 14 studies [J]. *J Clin Neurosci*, 2022, 99: 190-203.
- [36] Chousterman B, Leclère B, Morisson L, *et al*. A network meta-analysis of therapeutic and prophylactic management of vasospasm on aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcomes [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1217719.

[责任编辑 解学星]