



电子、语音版

· 论 著 ·

## 高血压脑出血合并急性意识障碍患者遗留慢性意识障碍的影响因素分析及列线图模型构建

沈之焱, 王希, 颜伟, 尤永平

南京医科大学第一附属医院神经外科, 江苏 南京 210000

**摘要:**目的 探讨高血压脑出血合并急性意识障碍患者遗留慢性意识障碍的影响因素并构建预测模型。方法 回顾性分析 2021 年 6 月至 2023 年 6 月南京医科大学第一附属医院神经外科收治高血压脑出血合并急性意识障碍患者 172 例的临床资料, 所有患者出院后随访时间 $\geq 3$  个月, 根据发病 3 个月时修订版昏迷恢复量表(CRS-R)评分分为遗留意识障碍组( $n=46$ )和未遗留意识障碍组( $n=126$ )。结果 两组在年龄、糖尿病史、入院时格拉斯哥昏迷评分(GCS)等比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。二元 Logistic 回归分析显示: 发病 7 d 时, 高 GCS( $OR=1.387, 95\%CI=1.129 \sim 1.702$ )为遗留慢性意识障碍的保护因素, 而糖尿病史( $OR=0.274, 95\%CI=0.093 \sim 0.806$ )、丘脑出血( $OR=0.033, 95\%CI=0.003 \sim 0.366$ )和继发脑梗死( $OR=0.283, 95\%CI=0.106 \sim 0.755$ )为危险因素。基于上述因素构建的列线图预测模型显示一致性指数为 0.822, 校准曲线接近标准曲线, 平均绝对误差为 0.037, 预测效能良好。结论 发病 7 d 时 GCS、糖尿病史、丘脑出血和继发脑梗死是影响脑出血合并急性意识障碍患者遗留慢性意识障碍的重要因素, 基于这些因素构建的预测模型具有较高准确度。

**关键词:** 高血压脑出血; 急性意识障碍; 慢性意识障碍; 列线图模型; 影响因素; 预测模型; 格拉斯哥昏迷评分

中图分类号: R743

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.02.003

### Analysis of influencing factors and nomogram model construction for prolonged disorders of consciousness in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage complicated by acute disorders of consciousness

SHEN Zhiyan, WANG Xi, YAN Wei, YOU Yongping

Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Corresponding author: YOU Yongping, Email: yyp19@njmu.edu.cn.

**Abstract:** **Objective** To investigate the influencing factors associated with progression to prolonged disorders of consciousness in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage complicated by acute consciousness impairment and to develop a predictive model. **Methods** This study was based on a retrospective analysis of 172 patients admitted to the Department of Neurosurgery at The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from June 2021 to June 2023. All patients presented with acute disorders of consciousness, defined by Glasgow coma scale (GCS) of 3–12 upon admission. The study population was divided into prolonged disorders of consciousness ( $n=46$ ) and non-prolonged disorders of consciousness ( $n=126$ ) groups based on Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) assessments conducted during a minimum three-month follow-up period. **Results** Statistical analysis revealed significant differences between the groups across multiple variables, including age, diabetes history, admission GCS, hemorrhage location, hematoma volume, preoperative midline shift, GCS scores at seven days post-onset, and the occurrence of secondary cerebral infarction ( $P<0.05$ ).

基金项目: 江苏省科教能力提升工程(ZDXK202225); 江苏省人民医院临床能力提升项目(JSPH-MC-2023-14)。

收稿日期: 2024-11-01; 修回日期: 2025-03-06

作者简介: 沈之焱(1998—), 男, 硕士研究生, 主要从事脑出血、意识障碍方面的研究。Email: shenzhiyan@stu.njmu.edu.cn。

通信作者: 尤永平(1966—), 男, 主任医师, 博士, 主要从事脑胶质瘤、脑出血方面的研究。Email: yyp19@njmu.edu.cn。

Binary logistic regression analysis identified several independent factors affecting consciousness outcomes. A higher GCS at seven days post-onset emerged as a protective factor ( $OR=1.387$ , 95%  $CI=1.129 \sim 1.702$ ), while a history of diabetes ( $OR=0.274$ , 95%  $CI=0.093 \sim 0.806$ ), thalamic hemorrhage ( $OR=0.033$ , 95%  $CI=0.003 \sim 0.366$ ), and secondary cerebral infarction ( $OR=0.283$ , 95%  $CI=0.106 \sim 0.755$ ,) were identified as independent risk factors for prolonged disorders of consciousness. Based on these findings, a nomogram prediction model was developed, demonstrating excellent predictive capability with a concordance index of 0.822 and robust calibration (average absolute error=0.037). **Conclusions** Study findings indicate that the GCS at 7 days post-onset, history of diabetes mellitus, thalamic hemorrhage, and secondary cerebral infarction constitute critical determinants influencing progression to prolonged disorders of consciousness in patients with intracerebral hemorrhage complicated by acute consciousness impairment. The predictive model incorporating these factors demonstrated high accuracy.

**Keywords:** hypertensive intracerebral hemorrhage; acute disorders of consciousness; prolonged disorders of consciousness; nomogram model; influencing factors; predictive model; Glasgow coma scale

脑卒中是我国成人致死或致残的首要病因,且整体患病率呈持续上升趋势<sup>[1]</sup>。其中,出血性脑卒中(指非外伤性脑实质内出血)是脑卒中的第二大类型。研究证实,高血压与脑出血存在密切关联,是出血性脑卒中最重要危险因素<sup>[2]</sup>。高血压脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)具有发病率、致死率和致残率高的特点<sup>[3]</sup>,患者常伴发不同程度的急性意识障碍(acute disorders of consciousness, aDoC)。尽管通过手术干预和早期康复等临床措施可在一定程度上降低预后不良的风险<sup>[4]</sup>,但仍有相当比例的患者会遗留慢性意识障碍(prolonged disorders of consciousness, pDoC)<sup>[5]</sup>,这给患者家庭和社会带来沉重负担。对HICH合并aDoC患者进行早期评估,识别遗留pDoC的危险因素并预测预后,对制定个体化治疗方案和早期干预高危患者具有重要的临床指导意义,有助于改善患者预后。本研究分析HICH合并aDoC患者遗留pDoC的危险因素,为临床决策提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析了2021年6月—2023年6月南京医科大学第一附属医院神经外科收治的172例HICH伴意识障碍患者的临床资料。根据患者发病后1和3个月的随访结果判断是否遗留pDoC,将其分为意识障碍组( $n=46$ )和无意识障碍组( $n=126$ )。纳入标准:①符合《中国脑出血诊治指南(2019)》中HICH的诊断标准,头颅CT证实为首次脑实质出血;②具有明确的高血压病史或入院后通过生命体征监测确诊高血压;③随访时间 $\geq 3$ 个月且随访资料完整;④年龄18~80岁;⑤患者本人或其家属知情同意,并自愿提供相关临床数据及个人信息用于本研究;⑥出院后接受不少于4周的高压氧及多感官刺激治疗。排除标准:①既往存在脑外伤或脑卒中病史;②具有语言、记忆、思维等认知功能障碍史或精神疾病病史;③缺乏完整的住院病史、生命体征监测记录、体格检查资料、格拉斯

哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)或影像学资料;④合并颅内动脉瘤、脑动静脉畸形、烟雾病等脑血管病变。本研究方案已获南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批件号:NO.2023-SR-378)。

### 1.2 研究方法

#### 1.2.1 一般资料

收集患者的年龄、性别、糖尿病史、入院时GCS、出血部位(基底节区/丘脑/脑叶/脑干/小脑)、血肿量、术前中线偏移、脑室出血、脑疝、发病7 d GCS、二次出血、癫痫持续状态、继发脑梗死及早期康复等临床资料。

#### 1.2.2 影像学检查

基于患者入院后首次CT图像评估出血部位、血肿量、术前中线偏移程度及脑室出血情况。通过住院期间定期复查的头颅CT结果,结合一侧或双侧瞳孔散大或CT提示脑组织明显移位等表现诊断脑疝。

#### 1.2.3 随访指标

于发病3个月时采用修订版昏迷恢复量表(Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R)进行评分,据此判定患者是否遗留pDoC。

### 1.3 统计学方法

采用使用SPSS 25.0软件进行统计学分析。计量资料经正态分布检验后均呈非正态分布,以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。将单因素分析中有统计学意义的指标纳入二元Logistic回归分析,并使用R 4.3.1软件及RMS程序构建风险预测模型,绘制列线图。模型预测效能通过一致性指数(consistency index, C-index)评估,C-index值 $> 0.7$ 表示预测准确度较高;采用校准曲线评价模型拟合优度,曲线与标准线重合度越高表示模型拟合越好。所有统计检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 HICH患者遗留pDoC的单因素分析

两组在年龄、糖尿病史、入院时GCS、出血部位、血肿量、术前中线偏移、发病7 d GCS及继发脑梗死等指标比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表1。

### 2.2 HICH患者遗留pDoC影响因素的二元Logistic回归分析

将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量作为自变量,以是否遗留pDoC为因变量(意识障碍=0,无意识障碍=1)进行二元Logistic回归分析。结果显示,发病7 d GCS高为患者遗留pDoC的保护因素( $OR > 1, P < 0.05$ ),而糖尿病史、丘脑出血和继发脑梗死则为危险因素( $OR < 1, P < 0.05$ ),详见表2。

表1 HICH合并aDoC患者遗留pDoC的单因素分析

项目	意识障碍 (n=46)	无意识障碍 (n=126)	Z/ $\chi^2$ 值	P值	项目	意识障碍 (n=46)	无意识障碍 (n=126)	Z/ $\chi^2$ 值	P值
年龄/岁, $M(P_{25}, P_{75})$	64.5 (50.75, 69.25)	56(49, 66)	-2.040	0.041	脑疝 例(%)				
性别例(%)					有	9(19.57%)	12(9.53%)	3.170	0.075
男性	32(69.56%)	90(71.43%)	0.057	0.812	无	37(80.43%)	114(90.47%)		
女性	14(30.44%)	36(28.57%)			发病7 d GCS/分, $M(P_{25}, P_{75})$	5(4.7)	8(5.11)	-5.110	<0.001
糖尿病史例(%)					二次出血例(%)				
有	15(32.61%)	21(16.67%)	5.175	0.023	有	1(2.17%)	4(3.17%)	0.120	0.730
无	31(67.39%)	105 (83.33%)			无	45(97.83%)	122(96.83%)		
入院时GCS/分, $M(P_{25}, P_{75})$	6(5, 9)	9(7, 10)	-3.198	0.001	癫痫持续状态 例(%)				
出血部位例(%)					有	7(15.22%)	21(16.67%)	0.052	0.820
基底节区	25(54.35%)	76(60.32%)	12.369	0.015	无	39(84.78%)	105(83.33%)		
丘脑	6(13.04%)	2(1.59%)			继发脑梗死例(%)				
脑叶	10(21.74%)	36(28.57%)			有	19(41.30%)	19(15.08%)	13.465	<0.001
脑干	3(6.52%)	3(2.38%)			无	27(58.70%)	107(84.92%)		
小脑	2(4.35%)	9(7.14%)			早期康复例(%)				
血肿量/mL, $M(P_{25}, P_{75})$	30(20, 42.5)	20(15, 31.25)	-2.914	0.004	有	25(54.35%)	51(40.48%)	2.629	0.105
术前中线偏移/cm, $M(P_{25}, P_{75})$	5(2.25, 10)	3(0, 6)	-2.335	0.020	无	21(45.65%)	75(59.52%)		
脑室出血									
有	23(50.00%)	45(35.71%)	2.877	0.090					
无	23(50.00%)	81(64.29%)							

表2 HICH合并aDoC患者遗留pDoC影响因素的二元Logistic回归分析

项目	b	$S_b$	Wald $\chi^2$	P值	OR	95%CI
年龄	-0.025	0.018	1.868	0.172	0.975	0.941 ~ 1.011
糖尿病史	-1.294	0.551	5.523	0.019	0.274	0.093 ~ 0.806
入院时GCS	0.170	0.098	3.018	0.082	1.185	0.978 ~ 1.436
出血部位(以基底节区为参考)			9.412	0.052		
丘脑	-3.397	1.220	7.747	0.005	0.033	0.003 ~ 0.366
脑叶	0.081	0.586	0.019	0.890	1.085	0.344 ~ 3.420
脑干	-0.011	1.062	<0.001	0.992	0.989	0.123 ~ 7.926
小脑	0.822	1.196	0.472	0.492	2.276	0.218 ~ 23.738
血肿量	-0.019	0.018	1.042	0.307	0.981	0.946 ~ 1.017
术前中线偏移	-0.052	0.065	0.637	0.424	0.949	0.836 ~ 1.078
脑室出血	0.579	0.495	1.369	0.242	1.785	0.676 ~ 4.708
脑疝	-0.013	0.650	<0.001	0.984	1.013	0.284 ~ 3.618
发病7 d GCS	0.327	0.105	9.756	0.002	1.387	1.129 ~ 1.702
继发脑梗死	-1.263	0.501	6.352	0.012	0.283	0.106 ~ 0.755

### 2.3 HICH患者遗留pDoC的列线图预测模型建立

基于二元 Logistic 回归分析结果,构建了包含发病7 d GCS、糖尿病史、丘脑出血和继发脑梗死的列线图预测模型。模型中各影响因素对应特定得分,得分总和可预测患者发生认知障碍的概率(图1)。

列线图预测模型曲线下面积(AUC)值为0.822,受试

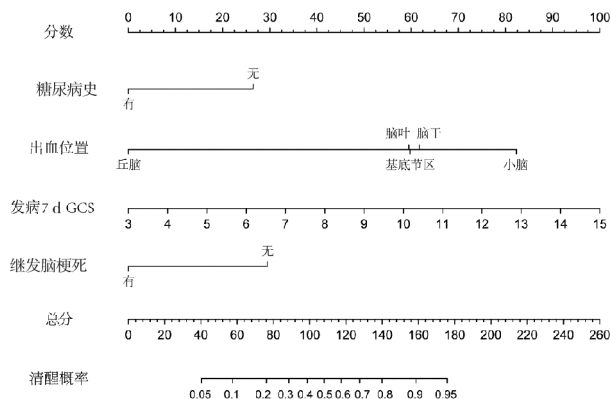


图1 HICH合并aDoC患者预后的列线图模型

者操作特征(ROC)曲线见图2。经1 000次 Bootstrap 自抽样内部验证后的C-index值为0.822,表明模型具有较高的预测准确度。校准曲线与标准曲线接近(图3),预测发生率与实际发生率间的平均绝对误差为0.037,显示模型具有良好的符合度。

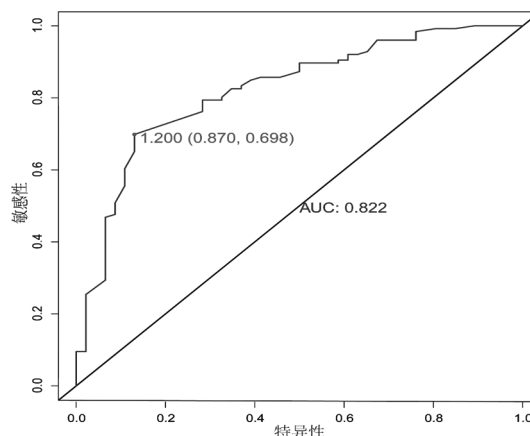


图2 列线图模型预测预后的ROC曲线

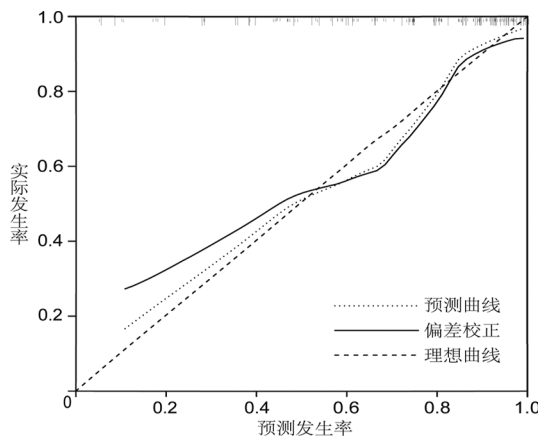


图3 列线图模型预测预后的校准曲线

表3 HICH合并aDoC患者遗留pDoC的相关研究讨论

作者	发表年份	病例数/例	结论
邓里娜,等 <sup>[6]</sup>	2021	综述	脑出血准确的病因诊断十分重要。血压管理、药物治疗、静脉栓塞、手术、预防复发是影响患者预后的重要环节
杨伟民,等 <sup>[7]</sup>	2011	237	血肿扩大、中/重度神经功能缺损是进展性卒中的危险因素
Cornejo-Suil,等 <sup>[8]</sup>	2024	5 064	微小意识和植物状态患者之间的生存天数无差异。创伤性损伤患者的生存率高于非创伤性损伤患者
HU,等 <sup>[9]</sup>	2013	266	脑出血的风险随着年龄的增长而急剧增加,高血压也是脑出血的主要危险因素
Albahr,等 <sup>[10]</sup>	2021	63	低GCS、血肿体积、出血破入脑室与较差的预后相关
李毅钊,等 <sup>[11]</sup>	2016	132	血肿量、血肿破入脑室、中线位移大于10 mm、术前GCS和手术时机与预后相关
Dostović,等 <sup>[12]</sup>	2012	201	在脑出血急性期,意识障碍患者出血更严重,病死率更高,并发症更常见
Garg,等 <sup>[13]</sup>	2019	综述	高血压是最重要的可控危险因素之一,血肿扩大是脑出血患者预后不良的危险因素
脑出血继发损伤机制			
Wan,等 <sup>[14]</sup>	2023	综述	脑出血后脑水肿迅速形成,在颅内压升高的患者中经过10~20 d达到峰值。血肿周围水肿是血凝块回缩、血脑屏障破坏、实质细胞肿胀和大脑中液体流动改变的结果
Alsbrook,等 <sup>[15]</sup>	2023	综述	强调神经炎症在脑损伤中的重要性,卒中后促炎细胞因子、趋化因子和其他免疫介质的释放导致免疫细胞浸润,促炎因子在3~4 d达到高峰后减少,抗炎因子持续释放

续表3

作者	发表年份	病例数/例	结论
Bobinger, 等 <sup>[16]</sup>	2018	综述	脑出血诱导细胞死亡的重点是程序性细胞死亡,代表由细胞内死亡程序引起的任何形式的细胞死亡,包括细胞凋亡、自噬和焦亡,相关标志物在7 d内达到峰值
脑出血伴糖尿病患者继发意识障碍			
Dong, 等 <sup>[17]</sup>	2021	383	评估急性缺血性卒中后6个月认知障碍的患病率及其危险因素,建立床边早期预测模型DREAM-LDL,变量包括:糖尿病、NIHSS评分、教育水平、年龄、蒙特利尔认知评估(MoCA)和低密度脂蛋白(LDL-C)
Lee, 等 <sup>[18]</sup>	1991	72	在脑出血患者中,由于高血压、糖尿病或两者都有,导致高血糖患者入院时意识水平更低,血肿面积大,破入脑室概率高,1个月结局比血糖水平正常患者更差。
Chen, 等 <sup>[19]</sup>	2021	344	入院血糖升高和术后血糖与30 d病死率的增加相关,两者对30 d死亡的预测能力没有差异。入院GCS、初始血肿体积和脑室内出血是预测30 d病死率的危险因素
Clyne <sup>[20]</sup>	2021	综述	当内皮细胞暴露于高或低血糖时都会导致功能障碍,其特征是由多种血管微环境变化而导致的内皮依赖性血管舒张受损
Xu, 等 <sup>[21]</sup>	2024	基础研究	氧葡萄糖剥夺损伤后的高血糖抑制了内皮细胞的线粒体转移和功能,并加重对血脑屏障的损伤。脑卒中后高血糖是脑卒中出血性转化的重要预测因子,提示血脑屏障破坏
Song, 等 <sup>[22]</sup>	2003	基础研究	高血糖在实验性脑出血模型中引起更严重的脑水肿和血肿周围细胞死亡
Flower, 等 <sup>[23]</sup>	2011	综述	低血糖和高血糖都会对脑出血后的病死率产生不利影响,但血糖控制的最终目标尚不清楚。推荐仅在脑损伤急性期血糖超过10.0 mmol/L时控制,避免低血糖和大幅波动
脑出血合并意识障碍患者继发脑梗死及其血压控制			
张君梅, 等 <sup>[24]</sup>	2019	183	高血压病史、血肿量及脑水肿是HICH并发脑梗死的危险因素
Minhas, 等 <sup>[25]</sup>	2022	综述	脑出血后早期降压有积极效果,但在时机、速度、药物和目标水平方面,最佳方案仍不明确。动脉瘤性蛛网膜下腔出血更加复杂,降低血压可以减少再出血的风险,但可能增加迟发性脑缺血风险
罗建利, 等 <sup>[26]</sup>	2020	200	强化降压组神经功能评分低于标准降压组,恢复情况较好。两组治疗后第1天血肿体积较治疗前均增加,但强化降压组小于标准降压组,强化降压组第7天的血肿清除率高于标准降压组。强化降压组预后优于标准降压组
丘脑出血与意识障碍			
Jang, 等 <sup>[27]</sup>	2023	41	患者组脑出血侧和非脑出血侧GCS,与同侧丘脑皮质束的区域体积值存在中度正相关。脑出血侧和非脑出血侧丘脑层内核的同侧丘脑皮质束的区域体积,与意识水平显著相关
Yu, 等 <sup>[28]</sup>	2021	10	在意识障碍患者的7-T弥散加权成像数据中,丘脑和丘脑皮质连接的微观结构异常主要归因于轴突损伤。丘脑的微观结构完整性是意识产生的一个重要因素
Whyte, 等 <sup>[29]</sup>	2024	综述	双侧丘脑病变可致昏迷,而丘脑电刺激可使麻醉动物对外界产生反应。丘脑皮质环是控制意识状态和意识内容的神经元机制中的关键组成部分,丘脑皮质和局部皮层回路支持着维持清醒意识状态所需的复杂信息处理模式

### 3 讨论

通过查阅国内外文献发现,目前国内外对于脑出血和意识障碍的机制、影响因素、治疗方案以及二者的联系等方面的研究已经十分深入,相关文献中与本文研究方向有关的内容详见表3。随着神经医学和康复医学等相关学科的发展,HICH等脑卒中的综合治疗方案日趋完善<sup>[6]</sup>。虽然HICH患者病死率下降,但幸存者遗留神经功能障碍的比例仍较高<sup>[7]</sup>。作为常见神经功能障碍之一,pDoC严重影响患者生活质量并带来沉重的社会及家庭负担。按照意识障碍程度,pDoC分为植物状态(vegetative state, VS)和微小意识状态(minimally conscious state, MCS),其中VS状态占75%,MCS占25%,两组生存时间无显著差异<sup>[8]</sup>。

由于pDoC发生于HICH后28 d,此时患者多已出院,且康复治疗的时间及方式差异较大,可能影响意识结局判定的科学性。本研究通过统一入组患者出院后接受≥4

周高压氧及规范化多感官刺激治疗,有效控制了康复因素的影响。基于患者临床资料和影像学检查,本研究筛选HICH并发pDoC的影响因素并构建列线图预测模型。172例HICH患者中pDoC发生率为26.74%(46/172)。

既往研究表明,HICH患者的高龄与意识障碍发生密切相关<sup>[9]</sup>。本研究单因素分析发现意识障碍组与非意识障碍组的年龄差异具有统计学意义,但多因素Logistic回归分析未能证实这一差异,这可能与本研究人群的年龄分布特点有关。此外,虽然老年人群高血压患病率较高,但年轻高血压患者往往因发病前未确诊或未控制血压,导致脑出血对大脑的损害反而更严重。有研究表明年轻脑出血患者的预后较高龄组更差<sup>[10]</sup>,因此年龄与HICH遗留pDoC的关系尚需更大样本量的研究来进一步明确。

本研究显示,入院时或发病后7 d的低GCS均为HICH遗留pDoC的危险因素,这与既往HICH相关预后因素分析的研究结论一致<sup>[11]</sup>。其中,发病7 d GCS具有更好的预测价

值。GCS通过评估患者的睁眼动作、语言、运动状态,直观反映意识障碍程度,是神经外科最常用的意识状态评估工具。研究表明,GCS为中、重度意识障碍的脑卒中患者,其病情严重程度和病死率显著升高<sup>[12]</sup>,这与本研究的结果一致。在回归分析中,发病7 d时的GCS较入院时评分差异更显著,可能因为入院时评分通常在发病数小时内完成,此时处于急性期,血肿尚未稳定,扩大概率较高<sup>[13]</sup>,与后期状态存在差异。对HICH后继发损伤机制的研究表明,主要涉及血脑屏障破坏与脑水肿形成、炎症反应与氧化应激、细胞自噬与凋亡等环节。血脑屏障破坏后导致实质细胞肿胀及血肿周围水肿,脑水肿体积通常在脑出血后1~2周达峰值<sup>[14]</sup>。同时,血脑屏障破坏引起血管通透性增强和免疫细胞浸润,促炎因子[白细胞介素1(Interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-11、IL-17、IL-23、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、 $\gamma$ 干扰素(Interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )等]和抗炎因子[IL-4、IL-10、IL-33、转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )等]释放。其中,IL-1在24~72 h开始下降,IL-17在4 d达峰值,TNF- $\alpha$ 在24~36 h达峰值并在72~144 h下降,而TGF $\beta$ 等抗炎因子由T-reg细胞分泌在14 d内持续增加<sup>[15]</sup>,这表明在发病7 d时,促炎因子减少而抗炎因子增加,炎症反应转向神经修复阶段。脑出血后,血肿周围产生大量坏死细胞,同时诱导细胞凋亡。凋亡细胞数量在6 h后升高,24~48 h达峰值;细胞自噬标志物在3~7 d达高峰;细胞焦亡相关的caspase-1等在6 h增加,24~72 h达峰值<sup>[16]</sup>。这些研究表明HICH后细胞死亡水平在7 d内达峰值。综上,HICH后继发损伤在发病7 d左右基本稳定,故发病7 d GCS较入院时评分能更准确反映急性期神经损伤程度,是预后相关的影响因素,可用于构建HICH患者遗留pDoC的预测模型。

本研究发现,糖尿病是HICH后遗留pDoC的危险因素。HICH合并糖尿病时,发生意识障碍等不良预后的概率升高。研究表明,年龄、低教育水平、高血糖、脑卒中程度是缺血性脑卒中的危险因素,而低密度脂蛋白具有保护作用<sup>[17]</sup>。Lee等<sup>[18]</sup>报道血糖升高与脑出血患者临床恶化、血肿扩大、脑室出血发生率及预后不良相关。其他研究证实,脑出血后入院和术后血糖水平与30 d病死率相关<sup>[19]</sup>。高血糖环境下,血管内皮细胞因一氧化氮利用率降低、血管生成失调、通透性升高及炎症因子和低密度脂蛋白氧化等机制导致内皮依赖性血管舒张功能受损<sup>[20]</sup>。血脑屏障由胶质细胞支持的脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cell, BMEC)组成,大脑所需葡萄糖主要由BMEC上的GLUT1转运蛋白转运。BMEC具有高度代谢活性和线粒体依赖性,高血糖会减少线粒体转移并增加超氧化物产生,发生氧葡萄糖剥夺,加重线粒体和血脑屏障破坏<sup>[21]</sup>。研究发现,脑出血伴高血糖会加重脑水肿,并导致血肿周围神经细胞死亡和TUNEL阳性细胞增多<sup>[22]</sup>。然而,脑出血后血糖控制水平尚无定论。过

严格的血糖控制范围和过低的控制水平可能增加病死率,建议仅在急性期血糖超过10 mmol/L时进行控制,避免低血糖或血糖大幅波动<sup>[23]</sup>。

本研究还发现,继发脑梗死是HICH伴aDoC患者遗留pDoC的危险因素。HICH后继发缺血性脑卒中的比例达16.94%,主要由脑疝、脑组织移位导致血管牵拉,颅内压升高、脑血管痉挛及扭曲造成静脉回流受阻所致<sup>[24]</sup>。脑梗死和HICH的血压管理策略存在差异:脑梗死需在24 h后缓慢降压15%,而HICH要求6 h内将收缩压降至140 mmHg以下<sup>[25]</sup>。HICH快速降压可能导致脑灌注压下降,引起脑缺血和血脑屏障破坏;若合并蛛网膜下腔出血,还可能因血管痉挛诱发脑梗死。继发性脑梗死常引起血管源性脑水肿,延长并加重HICH后的脑水肿期,加重神经损伤。但也有研究指出,早期强化降压治疗HICH效果优于指南标准降压,可抑制血肿扩大,改善预后效果<sup>[26]</sup>。因此,当HICH并发脑梗死时,如何控制血压的问题增加了临床管理难度,这一领域仍需深入研究。

分析结果显示,丘脑出血与HICH后发生pDoC相关。既往影像学研究表明,脑出血致意识障碍患者的丘脑皮质束纤维体积减少<sup>[27]</sup>,且丘脑与前额叶、颞叶、感觉运动皮质的连接损伤将导致认知运动功能障碍<sup>[28]</sup>,这与本研究结果相符。丘脑作为中枢枢纽,整合脑干上行感觉通路、唤醒系统、小脑、基底节等投射系统与大脑皮层系统。意识觉醒始于下丘脑外侧,通过上行唤醒系统释放神经递质增加神经系统兴奋性,同时调节皮层状态影响意识水平。既往研究证实,双侧丘脑病变可致昏迷,而丘脑电刺激可使麻醉动物产生对外界反应<sup>[29]</sup>,更凸显丘脑在意识调控中的关键作用。因此,丘脑出血可作为HICH并发pDoC的预测因素。

综上所述,本文通过分析筛选得出HICH合并aDoC患者遗留pDoC的影响因素,通过整合发病后7 d GCS、糖尿病史、丘脑出血及继发脑梗死等关键因素建立列线图预测模型,该模型不仅填补了现有预测工具的空白,还为临床提供了新的风险评估方法。在临床价值方面,该模型能够直观、快速地预测HICH患者遗留pDoC的风险,有助于医疗决策及根据患者个体情况进行辅助康复干预方案的制定,从而优化早期干预策略和资源配置。未来研究将进一步验证其在更广泛人群中的适用性,并探索其与其他临床指标的结合应用,以提升预测精度和临床实用性。

本研究存在以下局限:①样本量较小且年龄偏态分布,可能影响年龄与结局相关性分析;②研究对象主要为接受手术治疗的患者,未来需纳入保守治疗病例进行对照;③单中心回顾性研究可能存在偏倚,未来考虑开展多中心前瞻性研究;④预测模型尚需外部验证以确认其普适性和准确性。

#### 参 考 文 献

[1] 《中国脑卒中防治报告2021》编写组,王陇德.《中国脑卒中

- 防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11): 783-792.
- [2] MARTINI SR, FLAHERTY ML, BROWN WM, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage differ according to hemorrhage location[J]. *Neurology*, 2012, 79(23): 2275-2282.
- [3] 吕新兵, 张洪兵, 尹连虎, 等. 高血压基底节区脑出血手术患者预后相关因素分析[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(7): 514-517.
- [4] DE OLIVEIRA MANOEL AL. Surgery for spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 45.
- [5] WATANABE G, CONCHING A, OGASAWARA C, et al. Bilateral basal ganglia hemorrhage: a systematic review of etiologies, management strategies, and clinical outcomes[J]. *Neurosurg Rev*, 2023, 46(1): 135.
- [6] 邓里娜, 吴波. 《中国脑出血诊治指南2019》更新要点及解读[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(1): 13-17, 34.
- [7] 杨伟民, 滕军放, 刘鸣. 出血性进展性卒中的发生及危险因素的前瞻性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(3): 157-160.
- [8] CORNEJO-SUIL V, RIVERA-LILLO G, MELO-MARTÍNEZ R, et al. Survival and clinical characteristics of patients with disorders of consciousness in a developing country between 2002 and 2018[J]. *Brain Inj*, 2025, 39(2): 118-125.
- [9] HU YZ, WANG JW, LUO BY. Epidemiological and clinical characteristics of 266 cases of intracerebral hemorrhage in Hangzhou, China[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2013, 14(6): 496-504.
- [10] ALBAKR A, ALFAJRI A, ALMATAR A, et al. Hypertensive intracerebral hemorrhage in young patients from a tertiary care center in Saudi Arabia: an observational study[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2021, 23(3): 20m02768.
- [11] 李毅钊, 钟志坚, 孙海鹰, 等. 丘脑基底节区高血压脑出血的显微外科治疗及预后相关因素分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(1): 12-15.
- [12] DOSTOVIĆ Z, SMAJLOVIĆ D, DOSTOVIĆ E, et al. Stroke and disorders of consciousness[J]. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2012, 2012: 429108.
- [13] GARG R, BILLER J. Recent advances in spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. *F1000Res*, 2019, 8: F1000 Faculty Rev-302.
- [14] WAN YF, HOLSTE KG, HUA Y, et al. Brain edema formation and therapy after intracerebral hemorrhage[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 176: 105948.
- [15] ALSBROOK DL, DI NAPOLI M, BHATIA K, et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(8): 407-431.
- [16] BOBINGER T, BURKARDT P, HUTTNER HB, et al. Programmed cell death after intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(9): 1267-1281.
- [17] DONG Y, DING MY, CUI M, et al. Development and validation of a clinical model (DREAM-LDL) for post-stroke cognitive impairment at 6 months[J]. *Aging*, 2021, 13(17): 21628-21641.
- [18] LEE TH, RYU SJ, CHEN ST. The prognostic value of blood glucose in patients with acute stroke[J]. *J Formos Med Assoc*, 1991, 90(5): 465-470.
- [19] CHEN W, WANG XY, LIU FJ, et al. Association of blood glucose with 30-day mortality in patients with intracerebral hemorrhage undergoing neurosurgical treatment[J]. *Br J Neurosurg*, 2021, 35(6): 743-748.
- [20] CLYNE AM. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport[J]. *Biochem Soc Trans*, 2021, 49(1): 313-325.
- [21] XU TQ, YANG JH, XU Y, et al. Post-acute ischemic stroke hyperglycemia aggravates destruction of the blood-brain barrier[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(6): 1344-1350.
- [22] SONG EC, CHU K, JEONG SW, et al. Hyperglycemia exacerbates brain edema and perihematomal cell death after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2215-2220.
- [23] FLOWER O, SMITH M. The acute management of intracerebral hemorrhage[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2011, 17(2): 106-114.
- [24] 张君梅, 田雯莹. 高血压脑出血血肿并发脑梗死的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(2): 275-277.
- [25] MINHAS JS, MOULLAALI TJ, RINKEL GJE, et al. Blood pressure management after intracerebral and subarachnoid hemorrhage: the knowns and known unknowns[J]. *Stroke*, 2022, 53(4): 1065-1073.
- [26] 罗建利, 向仲勋, 苟淋, 等. 早期强化降压与标准降压治疗对高血压脑出血老年患者功能改善及预后的影响比较[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(5): 475-480.
- [27] JANG SH, LEE SJ, CHO MJ. Relationship between consciousness and the thalamocortical tract in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(41): e35510.
- [28] YU YM, ZHENG WH, TAN XF, et al. Microstructural profiles of thalamus and thalamocortical connectivity in patients with disorder of consciousness[J]. *J Neurosci Res*, 2021, 99(12): 3261-3273.
- [29] WHYTE CJ, REDINBAUGH MJ, SHINE JM, et al. Thalamic contributions to the state and contents of consciousness[J]. *Neuron*, 2024, 112(10): 1611-1625.

责任编辑:王荣兵