

·基础研究·

基于特征解构策略识别与颅脑损伤患者日常生活能力受损相关的急性期特征

刘迎¹, 王婕妤¹, 朱陈淮玉¹, 林心意¹, 孙艺航¹, 时燕薇^{1,2,3}, 曾燕妮^{1,2,3}

(1. 中山大学中山医学院法医学系, 广东广州, 510080; 2. 广东省法医学转化医学工程技术研究中心, 广东广州, 510080; 3. 广东省脑功能与脑疾病重点实验室, 广东广州, 510080)

摘要:【目的】寻找与创伤性颅脑损伤(TBI)预后相关的急性期特征。【方法】回顾性分析354名TBI患者的人口学、急性期和慢性期特征,使用传统的基于关联分析和预测模型的策略以及一种基于特征解构的创新的策略,识别与预后指标-慢性期日常生活能力(ADL)受损相关的急性期特征。特征解构策略通过使用LASSO构建基于其他非ADL的慢性期指标预测ADL的模型,找到解释TBI人群ADL的关键慢性期特征维度,再分析与这些特征维度显著相关的人口学、急性期变量。【结果】特征解构策略将ADL在TBI人群中解构为“受伤后脑萎缩”“自知力受损程度”“四肢乏力”等慢性期特征维度,同时首次揭示了急性期特征与具体慢性期损伤特征的联系,如TBI患者昏迷时间长和GCS评分低时,慢性期“近记忆受损”的风险最大[scaled coma time OR95%CI = 94.288 (35.095, 273.231); scaled GCS OR95%CI = 0.068 (0.030, 0.147)];TBI患者有脑积水时,慢性期“自知力受损”和“定向力障碍”的风险最大[insight impairment OR95%CI = 6.760 (3.653, 12.855); disorientation OR95%CI = 6.538 (3.530, 12.490)]。所有策略均表明ADL受损最大的急性期风险因素为昏迷时间长、GCS评分低和有脑积水。【结论】本研究提出了一种新的建立TBI急性期特征和预后间关联的研究策略,识别了与预后指标ADL相关的人口学和急性期特征。

关键词:创伤性颅脑损伤;日常生活能力;预测模型;LASSO;急性期

中图分类号:D919;R749.12 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2023)06-0949-09

DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0608

Feature Deconstruction Strategy Based Identification of Acute Features Associated With Impairment of Activities of Daily Living in Patients With Traumatic Brain Injury

LIU Ying¹, WANG Jie-yu¹, ZHUCHEN Huai-yu¹, LIN Xin-yi¹, SUN Yi-hang¹, SHI Yan-wei^{1,2,3},
ZENG Yan-ni^{1,2,3}

(1. Faculty of Forensic Medicine, Zhongshan School of Medicine, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China;

2. Guangdong Province Translational Forensic Medicine Engineering Technology Research Center, Guangzhou 510080,

China; 3. Guangdong Province Key Laboratory of Brain Function and Disease, Guangzhou 510080, China)

Correspondence to: ZENG Yan-ni, E-mail: zengyn5@mail.sysu.edu.cn; SHI Yan-wei, E-mail: shiyanw@mail.sysu.edu.cn

Abstract:【Objective】To identify acute phase features associated with the prognosis of traumatic brain injury (TBI). 【Methods】Through two traditional strategies, correlation analysis and prediction model, and one innovative research strategy based on feature deconstruction, a retrospective analysis was conducted using demographic, acute phase and chronic phase features of 354 TBI patients to identify acute phase features associated with activities of daily living (ADL) in chron-

收稿日期:2023-06-19

基金项目:国家自然科学基金(81772032);科技创新2030(2021ZD0202000)

作者简介:刘迎,第一作者,研究方向:法医精神病, E-mail: liuy457@mail2.sysu.edu.cn;曾燕妮,通信作者,副教授, E-mail: zengyn5@mail.sysu.edu.cn;时燕薇,共同通信作者,副教授, E-mail: shiyanw@mail.sysu.edu.cn

ic phase of TBI. For feature deconstruction strategy, the LASSO (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) algorithm was used to build a prediction model that could effectively predict ADL based on non-ADL chronic phase features. The model could indicate the key chronic phase dimensions determining the ADL in TBI patients. We then identified demographic and acute phase variables that were significantly associated with these key chronic phase features.【Results】The feature deconstruction strategy revealed that ADL could be deconstructed into chronic phase dimensions such as weak limbs in TBI population. Importantly, to the best of our knowledge, this strategy revealed for the first time the association of these important acute phase features with specific chronic phase impairment features. For example, TBI patients had a higher risk for chronic phase recent memory impairment if they had a prolonged coma time and low GCS scores at acute phase [scaled coma time OR95%CI = 94.288 (35.095, 273.231); scaled GCS OR95%CI = 0.068 (0.030, 0.147)]; the patients had a higher risk for insight impairment and disorientation at chronic phase if they had hydrocephalus at acute phase [insight impairment OR95%CI = 6.760 (3.653, 12.855); disorientation OR95%CI = 6.538 (3.530, 12.490)]. All strategies showed that the strongest risk factors for ADL damage in the chronic phase included prolonged coma time and low GCS scores as well as hydrocephalus.【Conclusion】This study provides an innovative research strategy to establish the association between acute injury features and chronic recovery features, and to identify demographic and acute phase features associated with the prognosis of TBI.

Key words: traumatic brain injury; ADL; prediction model; LASSO; acute phase

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2023, 44(6): 949-957]

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是由外伤导致的颅脑损伤,评估患者的预后重要^[1-2]。日常生活能力(activities of daily living, ADL)指数可较为直观地反映TBI的患者功能恢复情况,是常用的预后指标^[3-5],已知TBI患者的ADL受损与神经退行性改变等因素有关^[6-7]。此外,ADL也常被用来反映各种慢性病的病程和康复^[8]。考虑到ADL并非为TBI专门设计^[8],侧重反映躯体残疾^[9],而TBI患者的预后同时涉及躯体和智能方面的改变,故对ADL在TBI这一特定群体的内在特征进行系统性的评估有重要的研究意义。在TBI的急性期预测预后有利于对患者的精准干预。既往寻找与预后相关的人口学和急性期特征的研究常使用两类策略^[10]:通过回归方程检测特征与预后的相关性^[11],或通过构建预测模型寻找稳定影响预后的特征^[10,12]。使用ADL作为TBI预后指标,已发现年龄、急性期格拉斯哥昏迷指数(Glasgow Coma Scale, GCS)评分等与TBI预后相关^[13]。然而,传统策略未反映急性期特征通过影响何种内在的慢性期特征影响患者的预后,对TBI预后的指示程度相对有限,故需提出能反映急慢性期特征间内在关联的新策略。

本研究使用精神伤残等级鉴定的样本队列,通过两种传统研究策略和一种基于特征解构的新研究策略来寻找能影响ADL的急性期特征。采用的

新研究策略基于本队列丰富的慢性期表型信息对ADL进行解构,进一步检验解构出的关键特征维度与人口学和急性期变量之间的相关性。此策略在间接地找到了与ADL相关的人口学和急性期变量的同时,也揭示了此种关联是由哪些ADL的内在慢性期特征维度所介导的。

1 材料与方 法

1.1 研究对象和样本数据处理

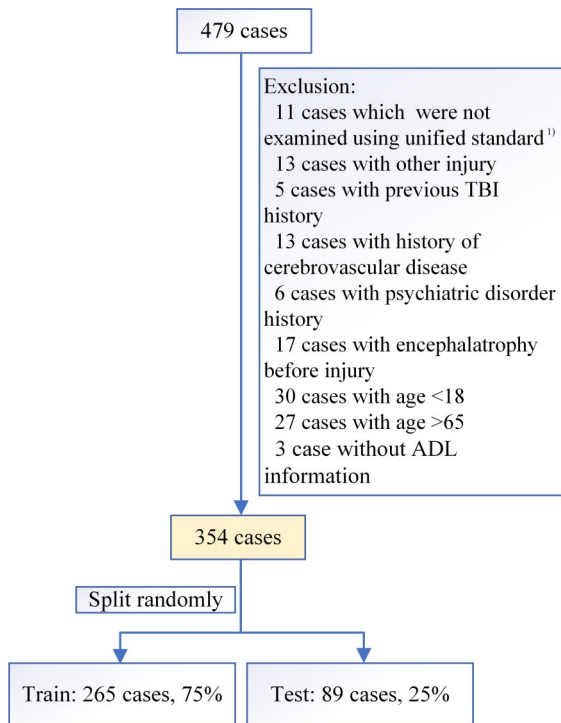
本次回顾性研究已获得中山大学中山医学院医学伦理委员会的批准(中山医医伦[2022]第025号),伦理委员会同意免除患者知情同意。研究中,所有样本的特征化信息已被隐去。数据来源于2017年至2019年间在中山大学法医鉴定中心进行法医精神伤残等级鉴定的TBI患者的鉴定档案。

1.1.1 数据采集 本研究针对479例TBI患者的人口学信息、受伤原因、受伤急性期(受伤后至2个月内)症状、慢性期(受伤6个月及以上)症状等信息进行了收集。我们拟定了采集标准,并对采集人进行了系统性培训。正式采集时每一份档案的数据都由2名不同的采集人独立进行采集、核对。

1.1.2 纳入下游分析的样本标准 年龄在18岁至65岁之间;损伤原因为机械外力,包括交通事故、

摔跌伤及暴力伤等;无既往脑外伤、脑血管疾病、精神疾病、脑萎缩、癫痫病史;无吸毒史;鉴定标准为《道路交通事故受伤人员伤残评定》(GB 18667-2002)或《人体损伤致残程度分级》;ADL信息未缺失。排除不符合纳入标准的样本125例后,共354例满足此标准,纳入下游分析(图1),中重度TBI(GCS评分3~12分)个体占比53.67%,鉴定日期距离受伤日期平均为(12.8±6.8)个月。

1.1.3 预测模型的训练集和测试集划分 本研究将354例样本根据3:1的比例随机划分为训练集(265例)和测试集(89例)(图1)。训练集用于进行特征的筛选并构建模型,测试集仅用于验证模型效力。



1) standard with fewer users; other injury: hypoxic-ischemic encephalopathy and other non-traumatic brain injuries; TBI: traumatic brain injury; adl: ability of daily living; Train: training set; Test: test set; Split randomly: splitting training and test sets is only used when building and validating predictive models.

图1 研究样本数据结构

Fig. 1 Data structure of research samples

1.2 变量及处理标准

1.2.1 变量类别 根据收集变量的性质和发生时间,本研究使用的变量分为人口学、急性期和慢性期特征。人口学特征共8个变量。急性期特征包括损伤原因和受伤后2个月内出现的急性精神症

状、神经症状、原发性和继发性脑损伤、合并躯体损伤,共89个变量。慢性期特征包括受伤6个月后存在的症状、脑影像学检查结果和认知功能及记忆测试结果,共106个变量。

1.2.2 ADL的定义 ADL为二分变量,因子为ADL有受损和无受损,由评价行走、吃饭、穿衣、洗漱、上厕所五项能力中非缺失的项目进行判断整合,若都无受损则ADL无受损,若1项及以上受损则ADL有受损,若五项全部缺失则ADL缺失。

1.3 数据预处理

1.3.1 数据数字化处理 有分级的分类变量因子之间具有程度顺序,本研究中将其视为连续变量。无分级的分类变量各等级之间没有程度或顺序的差别,本研究中将其采用哑变量(dummy variable)的处理方式。

1.3.2 缺失值处理 缺失值指数据来源的档案中并未记录或者记录不够清晰的部分数据。本研究对样本缺失比例小于25%的变量进行填充,对样本缺失比例大于25%的变量进行剔除。本研究填充使用随机森林算法,通过R软件(R version 4.1.1)中“randomForest”包的“rfImpute”函数^[14]实现,迭代参数iter设置为6。共203个变量被保留,用于下游分析。

1.3.3 变量z-score标准化处理 策略二和策略三中构建预测模型时,对构建模型的自变量进行了z-score标准化处理,算式如下:

$$x_i' = \frac{x_i - \text{mean}(x)}{SD(x)} \quad (1)$$

1.3.4 连续变量归一化处理 策略一和策略三对慢性期特征与人口学、急性期变量之间相关性分析并比较结果时,将连续变量归一化到0和1之间,算式如下:

$$x_i' = \frac{x_i - \min(x)}{\max(x) - \min(x)} \quad (2)$$

1.3.5 连续变量Rank transformation处理 策略三中对慢性期特征MMSE与人口学、急性期变量之间相关性分析时,将MMSE进行了Rank transformation处理,通过R软件中“GenABEL”包^[15]的“rntransform”函数实现。

1.4 LASSO算法筛选指标与构建模型

1.4.1 目标模型描述 旨在构建两个用于预测TBI患者ADL的模型,一个模型的预测变量(predictor)为人口学和急性期变量,另一个模型的预测变

量为非ADL的其他慢性期变量。

1.4.2 预测模型构建方法 LASSO(Least Absolute Shrinkage and Selection Operator)是一种广泛用于特征选择和模型正则化的线性回归算法。在LASSO中使用了惩罚系数 λ ,以减少模型的复杂性。常用 k 折交叉验证来选择最佳的 λ 值,本研究中 k 取值为10。LASSO的构建是找到一组变量的系数使得下述算式取得最小值:

$$\min_{\beta} \|y - X\beta\|_2^2 + \lambda_0 \|\beta\|_1 \quad (3)$$

其中因变量为 y ,筛选出来的变量为 X , β 为 X 的系数, λ 为惩罚参数,构建模型使用的样本为265个($N_{\text{train}} = 265$)。

1.4.3 候选变量的筛选 因涉及到随机抽样,不同随机seed下得到模型或有不同,为了构建稳定的模型,本研究用200个seed分别每次从训练集中随机抽取80%的样本,针对抽取的样本构建1000次模型(使用1000个seeds),使用在这1000个模型中出现比例超过10%的变量构建当前抽样样本的模型。由此构建完200个模型后,根据模型中变量被选择的次数和变量系数,识别出现频率大于20%的变量。基于这些变量,使用训练集所有样本随机构建1000次预测模型,稳定出现的变量(出现比例>50%)即为投入最终预测模型的候选变量。

1.4.4 模型效能的验证 本研究使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)的曲线下面积(area under the curve, AUC)评估模型效能。

1.5 数据统计分析

本研究使用logistic回归方程分析人口学、急性期变量与ADL以及二分型的慢性期特征维度间的相关性,通过R语言stats软件包的glm功能实现。本研究使用线性回归方程分析人口学、急性期变量与连续型慢性期特征维度间的相关性,通过R语言stats软件包的lm功能实现。连续型慢性期特征构建的线性回归模型对残差进行了正态分布和方差齐性检验。本研究将统计学显著相关的人口学变量作为协变量一起代入方程。FDR(False Discovery Rate)被用于多重检验校正。

2 结果

经质量控制(详见1.1),研究纳入18~65岁,无

相关基础疾病的TBI患者354名,其中男性270人(76.27%),女性84人(23.73%)。平均年龄(43 ± 13)岁。受教育程度偏低:小学及以下121人(34.18%),初中163人(46.05%)(附表1)。

ADL有受损159人(44.92%),其中精神伤残等级为重度伤残(一级至三级)13人(8.18%),中度伤残(四级至六级)42人(26.41%),轻度伤残(七级至十级)104人(65.41%)。ADL无受损195人(55.08%),其中3人(1.54%)为中度伤残,191人(97.95%)为轻度伤残,剩余1人评定为无精神伤残(附表1)。

2.1 策略一:与ADL相关的人口学和急性期特征

与颅脑损伤慢性期ADL受损统计学显著相关的人口学风险因素为年龄和高血压[scaled age OR95%CI = 4.038 (1.833, 9.104), adjusted $P_{\text{scaled age}} = 5.006 \times 10^{-3}$; hypertension OR95%CI = 2.845 (1.407, 6.056), adjusted $P_{\text{hypertension}} = 1.847 \times 10^{-2}$](附图1)。

接着,我们将年龄和高血压作为协变量,分析89个急性期变量与ADL的相关性,发现其中28个的相关性统计学显著(校正 P 值小于0.05),包含急性期的神经及精神症状、合并躯体损伤、脑挫裂伤、脑出血和其他类型脑损伤特征。阳性症状中,脑积水[OR95%CI = 9.490 (4.562, 21.881), adjusted $P = 2.995 \times 10^{-7}$]和瞳孔对光反射异常[OR95%CI = 4.674 (2.921, 7.621), adjusted $P = 8.106 \times 10^{-9}$]是慢性期ADL受损最大的急性期风险因素。连续变量中,GCS评分越低[scaled GCS OR95%CI = 0.063 (0.027, 0.141), adjusted $P = 3.136 \times 10^{-9}$]、昏迷时间越长[OR95%CI = 36.226 (14.192, 98.246), adjusted $P = 2.793 \times 10^{-11}$]、受损的脑叶数目越多[OR95%CI = 6.388 (2.844, 14.838), adjusted $P = 1.530 \times 10^{-4}$],则慢性期ADL受损风险越大(附图1)。

2.2 策略二:基于人口学和急性期变量构建的预测ADL的模型

基于LASSO算法,本研究使用训练集构建了由2个人口学变量(高血压和年龄)和11个急性期变量(附图2)组成的用于预测慢性期ADL的预测模型。该模型在训练集($N_{\text{train}} = 265$)上的AUC95%CI为0.845(0.797, 0.893)。在测试集($N_{\text{test}} = 89$)上的AUC95%CI为0.799(0.708, 0.891)(附图2)。

此模型提示,高血压和高龄是慢性期ADL受损的风险因素。急性期脑积水、两侧瞳孔不等大、

谵妄、合并下肢损伤、左侧顶叶脑挫裂伤、脑室内出血、脑缺血梗死、合并胸部损伤这8种症状或损伤类型是预后ADL受损的风险因素,其中脑积水是TBI预后指标ADL受损最大的风险因素($b' = 0.505$)。此外,有损伤的脑叶的个数越多($b' = 0.130$)、昏迷时间越长($b' = 0.013$)、GCS评分越低($b' = -0.411$),TBI患者的ADL受损风险越大(附图2)。

2.3 策略三:与能解释ADL的关键慢性期特征维度显著相关的人口学和急性期变量

2.3.1 基于非ADL慢性期变量的预测模型解构ADL的关键慢性期特征维度 基于LASSO算法,本研究使用训练集构建了由12个非ADL慢性期变量组成的用于预测慢性期ADL的模型(附图3)。该模型在训练集($N_{\text{train}}=265$)上的AUC95%CI为0.923(0.892, 0.954),在独立测试集($N_{\text{test}}=89$)上的AUC95%CI为0.849(0.771, 0.927)(附图3)。这表明,颅脑损伤病人的慢性期ADL指标可解构为受伤后脑萎缩、四肢乏力、自知力受损程度等12个特征维度(附图3),涉及躯体和神经、认知等方面的功能。其中受伤后脑萎缩($b' = 0.463$)、四肢乏力($b' = 0.441$)和躯体症状($b' = 0.424$)是对ADL的解释作用最大的躯体方面的慢性期特征。精神方面的特征中自觉记忆力下降($b' = -0.544$)、自知力受损程度($b' = 0.434$)和定向力障碍($b' = 0.403$)对ADL的解释作用最大(附图3)。

此模型涉及10个区分阴/阳性症状的慢性期特征,其在本研究的精神伤残等级鉴定人群中阳性率均在10%以上,“定向力障碍”和“近记忆受损”等部分特征在中重度精神伤残的TBI人群中阳性率高于轻度精神伤残TBI人群(附表2)。

此模型中简易智能测试(Mini-Mental State Examination, MMSE)和自知力受损程度为连续变量。MMSE分数(取值范围0~30)越低,即智能水平越低,ADL受损越严重($b' = -0.172$)。自知力受损程度(0/1/2分别为自知力正常、部分受损、完全受损)越严重则ADL受损越严重($b' = 0.434$)(附图3)。

2.3.2 与ADL的关键慢性期特征维度显著相关的人口学和急性期特征 本研究使用logistic和线性回归模型分别分析11个阳/阴性慢性期特征和1个连续特征(MMSE)与人口学和急性期特征的相关性。需要说明的是,ADL的特征维度“自知力受损程度”是描述对自身疾病的认知的指标,部分受损和完全受损的样本占比较小,故在本部分分析中合

并为了“自知力受损”,作为二分类指标(有/无受损)分析。对于线性回归模型(MMSE为因变量),我们进行了残差的正态分布和方差齐性检测,所有模型均通过了正态分布检验($\text{adjusted } P_{\text{Shapiro-wilks}} > 0.05$);除MMSE与3个急性期特征(左侧颞叶、左侧枕叶、右侧枕叶脑缺血梗死)的回归模型未通过齐性检验外($\text{adjusted } P_{\text{Breusch-Pagan}} < 0.05$),其他模型均通过了检验($\text{adjusted } P_{\text{Breusch-Pagan}} > 0.05$)。

对ADL的慢性期特征维度有统计学显著影响的人口学变量包含年龄、高血压、受教育程度(附图4)。其中,TBI患者年龄越大则慢性期的受伤后脑萎缩风险越高($\text{scaled age OR95\%CI} = 5.854 (2.199, 16.462)$, $\text{adjusted } P = 1.780 \times 10^{-2}$);存在高血压时,慢性期最严重的症状为神经症状的可能性小($\text{OR95\%CI} = 0.278 (0.120, 0.586)$, $\text{adjusted } P = 3.233 \times 10^{-2}$);年龄越大、受教育程度越低,则慢性期MMSE分数越低($b'_{\text{scaled age}} = -0.981$, $\text{adjusted } P_{\text{scaled age}} = 1.603 \times 10^{-5}$; $b'_{\text{scaled education}} = 1.582$, $\text{adjusted } P_{\text{scaled education}} = 6.473 \times 10^{-5}$)(附图4)。

基于以上人口学变量的关联结果,在分析急性期变量与ADL慢性期特征维度间的相关关系时,我们加入了相应人口学变量作为协变量进行校正。ADL以“受伤后脑萎缩”和“四肢乏力”为代表的躯体方面的慢性期特征维度(附图3)与多个急性期特征间具有显著的关联(附图5)。其中,急性期瞳孔对光反射异常 [$\text{OR95\%CI} = 2.994 (1.757, 5.219)$, $\text{adjusted } P = 1.958 \times 10^{-3}$]和左侧顶叶脑区血肿 [$\text{OR95\%CI} = 5.602 (2.382, 13.701)$, $\text{adjusted } P = 2.227 \times 10^{-3}$]是特征维度“受伤后脑萎缩”最显著统计学相关性的风险因素;急性期GCS评分低 [$\text{OR95\%CI} = 0.068 (0.018, 0.222)$, $\text{adjusted } P = 6.892 \times 10^{-4}$]和右侧额叶硬膜下血肿 [$\text{OR95\%CI} = 3.139 (1.664, 5.997)$, $\text{adjusted } P = 6.866 \times 10^{-3}$]是特征维度“四肢乏力”最显著统计学相关性的风险因素。ADL以“自觉记忆力下降”和“定向力障碍”为代表的精神方面的慢性期特征维度(附图3)同样与多个急性期特征间具有显著的关联(附图5)。其中,急性期昏迷时间 [$\text{scaled coma time OR95\%CI} = 0.084 (0.036, 0.193)$, $\text{adjusted } P = 8.385 \times 10^{-7}$]和GCS评分 [$\text{scaled GCS OR95\%CI} = 5.791 (2.784, 12.327)$, $\text{adjusted } P = 1.586 \times 10^{-4}$]是特征维度“自觉记忆力下降”最显著统计学相关性的风险因素;急性期脑积水 [$\text{OR95\%CI} = 6.538 (3.530,$

12.490), adjusted $P = 5.175 \times 10^{-7}$] 和昏迷时间 [OR95%CI = 21.043 (7.824, 60.987), adjusted $P = 5.295 \times 10^{-7}$] 对特征维度“定向力障碍”表现出最显著统计学相关性。

ADL 的区分阴/阳性症状的二分类特征维度中,与慢性期阳性症状统计学显著相关且风险值最大的关联对为急性期昏迷时间与慢性期查及近记忆受损 [OR95%CI = 94.288 (35.095, 273.231), adjusted $P = 1.737 \times 10^{-15}$]. 其次为急性期昏迷时间与自知力受损 [OR95%CI = 82.897 (25.547, 305.943), adjusted $P = 5.462 \times 10^{-10}$]. 急性期昏迷时间与慢性期查及定向力障碍 [OR95%CI = 21.043 (7.824, 60.987), adjusted $P = 5.295 \times 10^{-7}$]. 与 GCS 评分关联最显著的慢性期特征维度为查及近记忆受损 [scaled GCS OR95%CI = 0.068 (0.030, 0.147), adjusted $P = 3.847 \times 10^{-9}$], 与急性期脑积水关联最显著的慢性期特征维度为自知力受损 [OR95%CI = 6.760 (3.653, 12.855), adjusted $P = 2.643 \times 10^{-7}$], 其次为定向力障碍 [OR95%CI = 6.538 (3.530, 12.490), adjusted $P = 5.175 \times 10^{-7}$] (附图 6A)。ADL 的特征维度中,MMSE 得分是描述智力认知水平的连续数值型指标,与慢性期 MMSE 得分相关性显著的急性期变量有 7 个,其中左侧瞳孔直径与 MMSE 标准化偏回归系数绝对值最大 (b' scaled pupil diameter L = -1.105, adjusted $P = 1.556 \times 10^{-2}$) (附图 6B)。

2.4 三种策略找到的与 ADL 相关的人口学和急性期变量异同

在寻找与慢性期 ADL 相关的人口学特征方面,三种策略都发现了“年龄”和“高血压”,策略三还另外发现了“受教育程度”。在寻找与慢性期 ADL 相关的急性期特征方面,策略一、二、三分别找到了 28、11 和 53 个急性期特征。三种策略皆显示“瞳孔不等大、昏迷时间、GCS 评分、脑积水、合并胸部损伤、合并下肢躯体损伤、创伤性脑缺血梗死、脑室出血、有损伤的脑叶个数、左侧顶叶挫裂伤”这 10 个急性期指标与慢性期 ADL 显著相关。三种策略皆显示慢性期 ADL 最大的风险因素为急性期昏迷时间长、GCS 评分低、有脑积水。与此同时,策略三提供了额外的信息,即解释了急性期特征是通过影响哪些慢性期特征来影响 TBI 患者 ADL 受损: TBI 患者昏迷时间长和 GCS 评分低时,慢性期近记忆受损的风险最大; TBI 患者有脑积水时,慢性期自知力受损和定向力障碍的风险最大(图 2)。

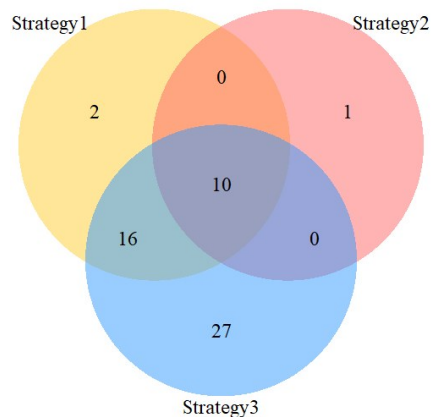


图 2 三种策略找到的急性期变量异同

Fig. 2 The similarities and differences of the acute variables found by three strategies

3 讨论

本研究对具有法医精神伤残等级鉴定需求的这一损伤偏重且恢复情况较差的 TBI 人群样本进行分析,通过两种传统研究策略和一种创新研究策略,找到了与 TBI 患者 ADL 受损相关的人口学和急性期变量。创新的策略三将非特异性的 ADL 在本 TBI 人群中解构为多个慢性期特征维度,揭示了在精神伤残等级鉴定来源的 TBI 人群中 ADL 所反映的损伤特征。本研究发现的人口学特征中,年龄、高血压、受教育程度与 ADL 相关,与既往研究一致^[10,16-20];急性期特征中,昏迷时间长、GCS 评分低、脑积水是 TBI 患者慢性期 ADL 受损最大的风险因素。既往研究发现昏迷时间与 TBI 预后的死亡率和神经功能障碍显著相关^[21],GCS 评分与 TBI 后死亡率显著相关^[3],TBI 患者发生脑积水与创伤后 1 年的格拉斯哥预后评分统计学显著相关^[22]。这些研究所使用的 TBI 预后指标虽与本研究使用的 ADL 不同,但本研究的结果与这些既往研究均支持 TBI 患者急性期昏迷时间、GCS 评分、脑积水影响 TBI 预后。重要的是,本研究基于策略三的结果首次揭示了这些重要的急性期特征与具体慢性期损伤特征的联系:急性期昏迷时间长和 GCS 评分低时慢性期近记忆受损的风险最大,急性期有脑积水时慢性期自知力受损和定向力障碍的风险最大。

ADL 作为一个应用不局限于 TBI 人群的通用指标^[8],对 TBI 人群特异的表征体现度有限,其评判日常活动能力受损时无法区分是由躯体损伤导致还是精神残疾导致。本研究提出的创新策略三,将

ADL在本样本中解构为12个慢性期特征维度,将ADL这一通用指标在TBI患者人群中细化为了躯体损伤方面的器质性脑萎缩、四肢乏力、躯体症状,精神损伤方面的认知和记忆水平、自知力受损程度、定向力障碍等不同方面。慢性期特征维度中,“受伤后脑萎缩”对ADL的影响最大($b' = 0.463$),这与既往研究发现受伤后脑萎缩能反映TBI预后情况,颅脑损伤程度越重脑萎缩程度越严重相符^[23]。其次是慢性期“四肢乏力”对ADL的影响($b' = 0.441$)。这也符合一般认知,即ADL代表的基本日常活动与四肢活动能力紧密相关^[24]。慢性期维度“受伤后脑萎缩”和“四肢乏力”均为躯体损伤方面的特征。另外,对ADL影响最大的精神损伤方面的慢性期特征维度为“自觉记忆力下降”($b' = -0.544$)和“自知力受损”($b' = 0.434$)。相比ADL本身,ADL的上述慢性期特征维度具有更明确的生物学意义,它们与人口学和急性期特征的关联也更易解读。

关于与预后相关的人口学特征,创新的策略三发现年龄对ADL的脑萎缩特征维度起作用,即年龄越大的TBI患者越容易在慢性期脑萎缩。既往研究虽并未直接发现TBI患者年龄与脑萎缩相关,但有研究发现年龄大的TBI患者发生脑挫裂伤会增加脑萎缩的风险^[25],这也部分支持了本研究的发现。同时在既往研究中发现TBI的最高发病率发生在年轻人中,但第二个发病高峰发生在老年人群中^[26],TBI患者在衰老的过程中患神经退行性疾病的风险增加^[27],虽然此次研究排除了65岁以上的人群,但年老的TBI患者也值得未来研究的关注。既往研究发现高血压的患病率与较差的认知功能相关^[28],我们发现高血压与TBI患者慢性期最严重的症状为神经症状相关,据此推测有高血压的TBI患者的预后更差。

关于与预后相关的急性期特征,既往研究和本研究的策略一、二都发现昏迷时间、GCS评分、脑积水、瞳孔对光反射异常与TBI预后相关^[3,21-22,29-30]。但既往研究使用的TBI预后指标为死亡率和GOS、ADL等,未明确发现这些关联是通过哪些慢性期内部特征所介导。本研究策略三首次提供了这些信息:TBI患者急性期GCS评分低、瞳孔对光反射异常与慢性期躯体方面的脑萎缩和四肢乏力相关,TBI患者急性期昏迷时间、GCS评分、脑积水与慢性期精神方面的自觉记忆力下降和定向力障碍相关。

由于TBI患者入院时瞳孔对光反射异常是指示神经系统变化的早期指标^[31],我们推测神经系统的变化可能是导致慢性期躯体方面四肢乏力的原因。另外我们发现,TBI患者急性期昏迷时间长和GCS评分低时,慢性期近记忆受损的风险最大。既往没有报道指出昏迷时间和GCS评分与近记忆受损相关,但是有研究发现背外侧前额叶皮层是短期记忆中的重要神经结构^[32]。结合本研究的发现,我们推测可能昏迷时间和GCS评分与背外侧前额叶皮层受损相关,从而影响慢性期的近记忆受损。TBI患者急性期发生脑积水时,慢性期自知力受损和定向力障碍的风险最大,既往研究发现脑积水和定向力障碍具有相关性^[33],这支持了本研究的发现。

本研究的不足和提示的未来研究方向有以下几点:第一,TBI人群范围广,不同亚群的特征差异大^[34-35]。本研究仅使用了有法医精神伤残等级鉴定需求的这一损伤偏重且恢复情况较差的TBI亚人群样本。虽然分析结果对该特定TBI人群具有明确的意义,但未来应进一步评估在多中心和其他TBI亚群中的作用。第二,方法学上,本研究提出的特征解构策略为解读ADL等非特异性通用预后指标在不同人群中的特征维度提供了新的思路,但目前只在ADL表型中实践,未来在更多表型中探索该策略的应用潜力十分必要。此外,在法医精神伤残等级的鉴定实践中,被鉴定人及其家属受获利心理的影响,可能存在夸大病情的情况,而ADL这类指标可能成为被夸大的特征。值得指出的是,本研究将ADL解构为了12个慢性特征维度,同时涉及躯体和精神方面的特征,其中10个阳性特征在精神伤残等级鉴定的TBI人群中阳性率均在10%以上,“定向力障碍”和“近记忆受损”等部分特征在中重度精神伤残的TBI人群中阳性率高于轻度精神伤残TBI人群。多个特征维度综合评价会降低病情被夸大的可能性,在今后鉴定过程中全方位关注这些慢性期特征维度,或有利于减少被鉴定人和家属主观叙述的干扰,对精神伤残等级做出更准确的评定。

综上,本研究提出了寻找TBI患者慢性期ADL受损的人口学和急性期风险因素的三种策略。其中策略三是本研究提出的一种创新的研究策略,它先是使用其他慢性期特征预测ADL,解释了ADL在特定TBI人群中的内在损伤特征。然后通过找到的影响ADL的关键慢性期特征与人口学、急性

期变量进行相关分析,找到了更多与TBI预后相关的人口学、急性期变量。我们的结果表明,该策略不仅发现了传统的研究策略一和二能发现的与TBI预后特征相关的人口学和急性期变量,同时还发现了传统研究策略未发现的变量。相比策略一、二的发现,策略三的发现与具体特征维度的关联的生物学意义也更加明确,比如发现急性期昏迷时间长和GCS评分低时慢性期近记忆受损的风险最大,TBI患者有脑积水时慢性期自知力受损和定向力障碍的风险最大。本研究使用的策略不仅发现了

新的与TBI预后指标相关的人口学和急性期特征,同时为解读ADL等非特异性通用预后指标在不同人群中的特征维度提供了新的方法,为建立疾病急性慢性期特征之间关联提供了新的研究思路。



附表
Appendix table



附图
Appendix figure

参考文献

- [1] Mcmillan T, Wilson L, Ponsford J, et al. The Glasgow Outcome Scale - 40 years of application and refinement [J]. *Nat Rev Neurol*, 2016, 12(8): 477-485.
- [2] 耿景殿. 颅脑损伤部位及伤后社会功能损害与精神伤残等级的相关性研究[D]. 汕头大学, 2021.
Geng JD. Study on the correlation between the site of craniocerebral injury and the impairment of social functional after injury and the grade of mental disability [D]. Shantou University, 2021.
- [3] De Oliveira DV, Vieira RDCA, Pipek LZ, et al. Long-term outcomes in severe traumatic brain injury and associated factors: a prospective cohort study [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6466.
- [4] 刘青青. 日常生活能力和社会功能量表在精神伤残评定应用中的初步研究[D]. 昆明医科大学, 2017.
Liu QQ. The preliminary research in the evaluation of mental disability assessment of activity of daily living and impaired social function schedule [D]. Kunming Medical University, 2017.
- [5] 刘露, 李豪喆, 陈琛, 等. 日常生活活动量表在轻度精神伤残评定中的应用[J]. *法医学杂志*, 2018, 34(1): 44-48.
Liu L, Li HZ, Chen C, et al. Application of activities of daily living scale in mild psychiatric impairment assessment [J]. *J Forens Med*, 2018, 34(1): 44-48.
- [6] 崔俊杰, 孙建军, 李贺, 等. 创伤后脑梗死形成机制及危险因素研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(8): 498-502.
Cui JJ, Sun JJ, Li H, et al. Research progress on formation mechanism and risk factors of post-traumatic cerebral infarction [J]. *Chin J Nervous Mental Dis*, 2022, 48(8): 498-502.
- [7] Kanchan A, Singh AR, Khan NA, et al. Impact of neuropsychological rehabilitation on activities of daily living and community reintegration of patients with traumatic brain injury [J]. *Indian J Psychiatry*, 2018, 60(1): 38-48.
- [8] Katz S, Downs TD, Cash HR, et al. Progress in development of the index of ADL1 [J]. *The Gerontologist*, 1970, 10(1_Part_1): 20-30.
- [9] Wade D, Collin C. The Barthel ADL Index: a standard measure of physical disability? [J]. *Int Disabil Stud*, 1988, 10(2): 64-67.
- [10] Cerasa A, Tartarisco G, Bruschetta R, et al. Predicting outcome in patients with brain injury: differences between machine learning versus conventional statistics [J]. *Biomedicine*, 2022, 10(9): 2267.
- [11] Caceres E, Olivella JC, Yanez M, et al. Risk factors and outcomes of lower respiratory tract infections after traumatic brain injury: a retrospective observational study [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 10: 1077371.
- [12] Nourelahi M, Daadboud F, Khalili H, et al. A machine learning model for predicting favorable outcome in severe traumatic brain injury patients after 6 months [J]. *Acute Crit Care*, 2022, 37(1): 45-52.
- [13] Sandhaug M, Anđelic N, Berntsen SA, et al. Self and near relative ratings of functional level one year after traumatic brain injury [J]. *Disabil Rehabil*, 2012, 34(11): 904-909.
- [14] Breiman L. *Manual for Setting Up, Using, and Understanding Random Forest V4.0* [Computer software manual] [Z]. 2003.
- [15] Aulchenko YS, Ripke S, Isaacs A, et al. GenABEL: an R library for genome-wide association analysis [J]. *Bioinformatics*, 2007, 23(10): 1294-1296.
- [16] Romagnosi F, Bernini A, Bongiovanni F, et al. Neurological pupil index for the early prediction of outcome in severe acute brain injury patients [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(5): 609.
- [17] Potvin M-J, Brayet P, Paradis V, et al. Predictive value of a new brief cognitive test for long-term functional outcome in acute traumatic brain injury [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2022, 103(11): 2131-2137.
- [18] Jahns FP, Miroz JP, Messerer M, et al. Quantitative pupillometry for the monitoring of intracranial hypertension in pa-

- tients with severe traumatic brain injury[J]. *Crit Care*, 2019, 23: 1-9.
- [19] Tang OY, Shao B, Kimata AR, et al. The impact of frailty on traumatic brain injury outcomes: an analysis of 691 821 nationwide cases[J]. *Neurosurgery*, 2022, 91(5): 808-820.
- [20] Schneider ALC, Huie JR, Boscardin WJ, et al. Cognitive outcome 1 year after mild traumatic brain injury: results from the TRACK-TBI study[J]. *Neurology*, 2022, 98(12): e1248-e1261.
- [21] Mamatkulovich MA, Abdukholikovich AM. The correlations of clinical-neurological signs with the different outcomes of traumatic brain injury and their prognostic important[J]. *Med Res Arch*, 2022, 10(9).
- [22] Mazzini L, Campini R, Angelino E, et al. Posttraumatic hydrocephalus: a clinical, neuroradiologic, and neuropsychologic assessment of long-term outcome [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84(11): 1637-1641.
- [23] 王耀宾, 王丽丽, 钟世亮. 外伤后弥漫性脑萎缩 25 例法医学分析[J]. *法医学杂志*, 2019, 35(1): 48-51; +57.
Wang YB, Wang LL, Zhong SL. Forensic analysis of 25 cases of diffuse brain atrophy after trauma[J]. *J Foren Med*, 2019, 35(1): 48-51; +57.
- [24] Yamamoto H, Takeda K, Koyama S, et al. The relationship between upper limb function and activities of daily living without the effects of lower limb function: a cross-sectional study [J]. *British J Occupat Ther*, 2022, 85(5): 360-366.
- [25] Gao L, Wu X, Hu J, et al. Intensive management and prognosis of 127 cases with traumatic bilateral frontal contusions[J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(6): 879-888.
- [26] Flanagan SR, Hibbard MR, Gordon WA. The impact of age on traumatic brain injury [J]. *Phys Med Rehabil Clin*, 2005, 16(1): 163-177.
- [27] Brett BL, Gardner RC, Godbout J, et al. Traumatic brain injury and risk of neurodegenerative disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(5): 498-507.
- [28] Zhang B, Hu M, Sun Y, et al. Associations between the prevalence, treatment, control of hypertension and cognitive trajectories among chinese middle-aged and older adults[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2022, 30(10): 1123-1134.
- [29] Mkubwa J, Bedada A, Esterhuizen T. Traumatic brain injury: association between the Glasgow Coma Scale score and intensive care unit mortality[J]. *South Afr J Crit Care*, 2022, 38(2): 60-63.
- [30] Matsuo K, Aihara H, Nakai T, et al. Machine learning to predict in-hospital morbidity and mortality after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(1): 202-210.
- [31] Trent T, Vashisht A, Novakovic S, et al. Pupillary light reflex measured with quantitative pupillometry has low sensitivity and high specificity for predicting neuroworsening after traumatic brain injury[J]. *J Am Assoc Nurse Pract*, 2023, 35(2): 130-134.
- [32] Cho MJ, Lee HD, Kim JW, et al. Relationship between short-term memory impairment and the dorsolateral prefrontal cortex injury in patients with mild traumatic brain injury[J]. *JIN*, 2022, 21(3).
- [33] Hochstetler A, Raskin J, Blazer-Yost BL. Hydrocephalus: historical analysis and considerations for treatment [J]. *Eur J Med Res*, 2022, 27(1): 168.
- [34] Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 1004-1060.
- [35] Jiang JY, Gao GY, Feng JF, et al. Traumatic brain injury in China[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3): 286-295.

(编辑 余菁)