

蛛网膜下腔出血患者预后指标的开发与验证： 基于MIMIC-IV数据库的分析

庄屹民*, 何朝晖#

重庆医科大学附属第一医院神经外科, 重庆

收稿日期: 2026年3月28日; 录用日期: 2026年4月22日; 发布日期: 2026年4月28日

摘要

背景: 蛛网膜下腔出血是一种严重的神经系统事件, 死亡率高。本研究旨在基于MIMIC-IV数据库, 为重症监护病房内的蛛网膜下腔出血患者识别有效的死亡率预后指标。方法: 对来自数据库的1005名SAH患者进行回顾性分析。首先, 分析基线特征以比较生存组和死亡组之间的各项临床指标。随后, 对临床指标进行单因素和多因素Cox回归分析以确定预后指标。基于这些预后指标构建了列线图模型, 并使用校准曲线、受试者工作特征曲线和决策曲线分析验证了列线图模型的预测准确性。此外, 还对SAH患者进行了Kaplan-Meier生存曲线分析。最后, 为探究预后指标与SAH之间的关系, 应用了限制性立方样条模型。结果: 来自MIMIC-IV数据库的合格生存组和死亡组在年龄、种族、平均动脉压、心率等临床指标上表现出显著差异。为预测列线图确定的预后指标包括: 白细胞计数、舒张压、阴离子间隙、体温和序贯器官衰竭评估评分。该列线图显示出良好的预测性能和临床实用性。此外, Kaplan-Meier生存分析显示, 预后指标高/低亚组之间的生存概率存在显著差异; 限制性立方样条模型表明预后指标与死亡风险之间存在非线性关系。结论: 本研究确定了SAH患者的预后因素为白细胞计数、阴离子间隙、体温、舒张压和SOFA评分。基于这些预后因素构建的预测模型可作为临床医生有价值的决策工具。

关键词

蛛网膜下腔出血, 列线图, 预后指标, MIMIC-IV数据库

Development and Validation of Prognostic Indicators in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: An Analysis of the MIMIC-IV Database

Yimin Zhuang*, Zhaohui He#

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 庄屹民, 何朝晖. 蛛网膜下腔出血患者预后指标的开发与验证: 基于 MIMIC-IV 数据库的分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4939-4962. DOI: 10.12677/acm.2026.1641768

Abstract

Background: Subarachnoid hemorrhage is a serious nervous system event with high mortality. The purpose of this study is to identify effective mortality prognostic indicators for patients with subarachnoid hemorrhage in intensive care unit based on MIMIC-IV database. **Methods:** 1005 SAH patients from MIMIC-IV database were analyzed retrospectively. Firstly, the baseline characteristics were analyzed to compare the clinical indexes between the survival group and the death group. Subsequently, the clinical indicators were analyzed by univariate and multivariate Cox regression to determine the prognostic indicators. Based on these prognostic indicators, a nomogram model is constructed, and the prediction accuracy of the nomogram model is verified by the analysis of calibration curve, receiver operating characteristic curve and decision curve. In addition, Kaplan-Meier survival curve of SAH patients was analyzed. Finally, in order to explore the relationship between prognostic indicators and SAH, the restricted cubic spline model is applied. **Results:** There were significant differences in age, race, mean arterial pressure, heart rate and other clinical indicators between the qualified survival group and the death group from the MIMIC-IV database. Prognostic indicators for predicting nomogram include: white blood cell count, diastolic blood pressure, anion gap, body temperature and evaluation score of sequential organ failure. The nomogram shows good predictive performance and clinical practicability. In addition, Kaplan-Meier survival analysis showed that there were significant differences in survival probability between high/low subgroups of prognostic indicators; Restrictive cubic spline model shows that there is a nonlinear relationship between prognosis index and death risk. **Conclusion:** The prognostic factors of SAH patients are white blood cell count, anion gap, body temperature, diastolic blood pressure and SOFA score. The prediction model based on these prognostic factors can be used as a valuable decision-making tool for clinicians.

Keywords

Subarachnoid Hemorrhage, Nomogram, Prognosis Index, MIMIC-IV Database

Copyright © 2026 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

蛛网膜下腔出血是一种严重的神经系统急症,其特征是血液流入蛛网膜下腔,最常见的原因是颅内动脉瘤破裂[1]。其典型表现包括雷击样头痛、脑膜刺激征和意识改变,早期死亡率高[2]。全球范围内,SAH每年影响每10万人中6~10人,主要是患有高血压或有吸烟史的中年人[3]。现代治疗旨在通过弹簧圈栓塞或手术夹闭来消除动脉瘤再破裂的风险[1]。然而,结局仍然不佳,主要由于继发性并发症——特别是脑血管痉挛和迟发性脑缺血[4]。这些并发症背后复杂的病理生理学继续带来重大的治疗挑战,凸显了需要更好地理解预后因素并开发新的治疗策略以改善长期功能恢复。

在本研究中,高质量临床数据库的支持作用日益凸显。医疗信息市场重症监护数据库以其数据量大、内容丰富多维而著称,被广泛认为是重症监护医学研究的重要公共资源[5]。在SAH研究领域,MIMIC-

IV 数据库已支持了多项探索性分析。例如, 利用该资源的研究已证实血清肌酐和高阴离子间隙与 SAH 院内死亡率独立相关[6], 凸显了 MIMIC-IV 在预后研究中的作用。然而, 目前大多数研究仍局限于单一指标或特定药物的分析, 缺乏对多种临床特征的系统性整合。特别是在探索包含生命体征、实验室指标和治疗干预在内的综合临床表型的协同效应方面存在不足。此外, 尽管一些生物标志物被认为具有预后意义, 但它们在更广泛的危重 SAH 患者群体中的普适性和预测效能尚未得到充分验证。因此, 本研究利用 MIMIC-IV 数据库, 旨在系统性地开发和验证一个综合性预测模型, 以准确评估 SAH 患者的短期死亡风险。这项工作不仅有助于加深对 SAH 预后多维机制的理解, 也为临床实践中建立更好的风险分层和干预策略提供数据驱动的参考。

因此, 本研究旨在利用广泛的 MIMIC-IV 公共数据库, 系统地识别与 SAH 患者预后相关的关键风险因素。本研究采用单因素和多因素 Cox 回归分析来开发和验证一个综合预测模型。该模型整合了包括人口统计学特征、生命体征、实验室参数和器官功能评分在内的关键预测因子。该模型最终将以列线图的形式进行可视化。该模型有望成为一种实用的早期临床风险评估工具。通过及时识别高危患者, 旨在优化决策并支持制定个体化治疗方案。最终, 我们期望这项工作能为改善 SAH 患者的风险分层、管理和提高总体结局提供新的证据和见解。

2. 材料与方法

2.1. 数据来源与伦理标准

MIMIC-IV 是一个广泛使用的公共数据库, 包含 ICU 患者的综合临床记录。该数据库由麻省理工学院计算生理学实验室发布, 包含 2008 年至 2019 年的 315,460 份住院记录, 是研究的丰富资源。为保护患者隐私, 数据库中所有个人标识符均被随机编码取代。因此, 访问该数据库不需要伦理批准或知情同意。

2.2. 研究人群与数据收集

SAH 患者被分为颅内损伤型 SAH、外伤性 SAH 和非外伤性 SAH。排除标准包括: 年龄小于 18 岁、ICU 停留时间少于 24 小时以及基线信息不完整的患者。研究共纳入 1005 名受试者, 根据其住院生存结局分为 SAH 生存组和 SAH 死亡组(如图 1)。分析重点关注一组因其公认重要性而选择的临床指标: 1) 生命体征; 2) 血常规和实验室指标; 3) 凝血指标; 4) 合并症; 5) 治疗措施; 6) 疾病严重程度评分。上述疾病的疾病代码(如附表 1)。

2.3. 基线特征与预后指标的识别

根据生存状态将患者分为 SAH 生存组和 SAH 死亡组, 以检验临床指标与 SAH 之间的关联。使用 t 检验或卡方检验分析基线特征的差异。使用 survival 包通过 Cox 回归分析筛选和识别预后指标[7]。首先对 SAH 患者数据进行单因素筛选, 选择 $HR \neq 1$ 且 $p < 0.05$ 的变量, 前提是满足比例风险假设。这些候选变量随后纳入多因素 Cox 模型以确定独立的预后因素。

2.4. 列线图的建立与验证

为了评估预测能力, 我们使用 rms 包基于预后因素构建了列线图[7]。根据预后指标在列线图中对患者结局的相对影响, 从模型中推导出相应分数并分配给每个预后指标。这些分数的总和得出总分, 然后用于预测 SAH 患者在 1、2 和 3 周时的生存概率。通过构建校准曲线、决策曲线分析[8]和受试者工作特征曲线[9]来评估列线图的可靠性。

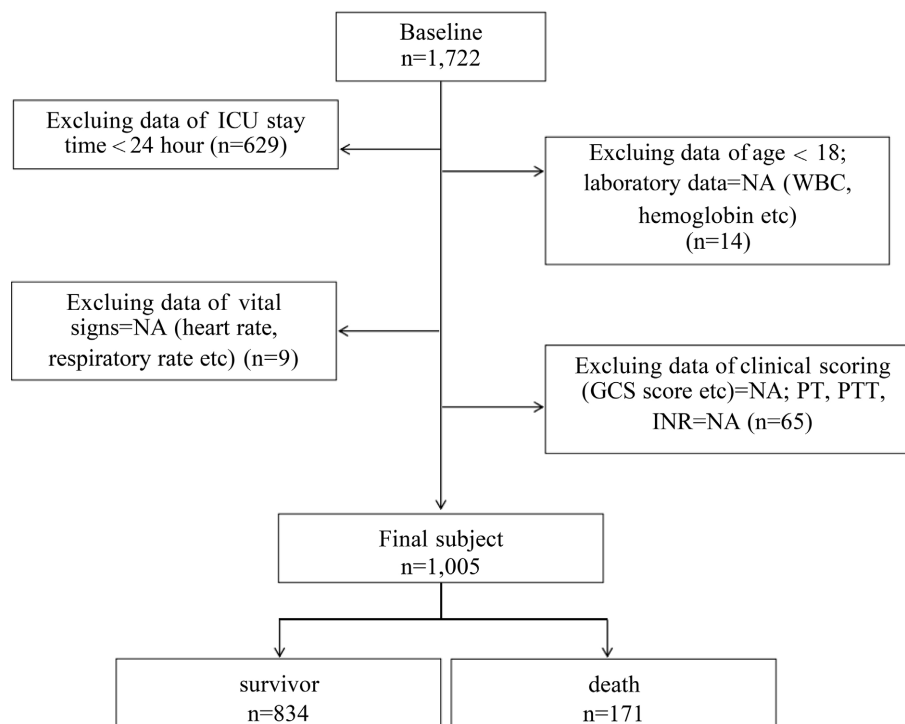


Figure 1. Flow chart of subject recruitment
图 1. 受试者招募流程图

2.5. Kaplan-Meier 生存曲线与非线性分析

进行 Kaplan-Meier 生存曲线分析, 以评估预后指标与 SAH 患者长期和短期生存之间的关联。根据这些指标的中位数值将患者分为高水平和低水平亚组。进一步比较这些亚组之间的生存状态, 并使用 survminer 包通过 K-M 曲线展示结果[10]。为了进一步研究预后指标与死亡风险之间的关联, 使用 rms 包应用限制性立方样条模型。

2.6. 统计分析

连续变量进行正态性检验。正态分布数据报告为均值±标准差, 非正态分布数据报告为中位数。所有分类数据以数字及相应百分比表示。正态分布的连续数据组间比较采用 Student's t 检验, 非正态分布数据采用 Kruskal-Wallis 检验。统计显著性定义为 $p < 0.05$ 。使用 R 软件和表 one 包, 分类变量采用卡方检验或 Fisher 精确检验进行比较[11]。

3. 结果

3.1. 基线人群特征

为了比较基线特征, 对比了住院期间死亡的 SAH 患者和生存的 SAH 患者之间的人口统计学和关键变量(如表 1)。当根据生存状态对临床指标进行分组时, 与生存者相比, 死亡患者的年龄、WBC、肌酐、血糖、阴离子间隙、BUN、心率、呼吸频率、PT、PTT、INR、SAPSII 和 SOFA 评分水平更高。

此外, 生存的 SAH 患者显示出更高的血红蛋白、碳酸氢盐、MAP、体温、SBP、DBP、SpO₂ 和 GCS 水平。值得注意的是, 生存组和死亡组在呼吸衰竭、肾病、肝病、机械通气以及包括肾上腺素、去甲肾上腺素、去氧肾上腺素、血管加压素和多巴酚丁胺在内的治疗分布上存在显著差异。

Table 1. Baseline characteristics table
表 1. 基线统计表

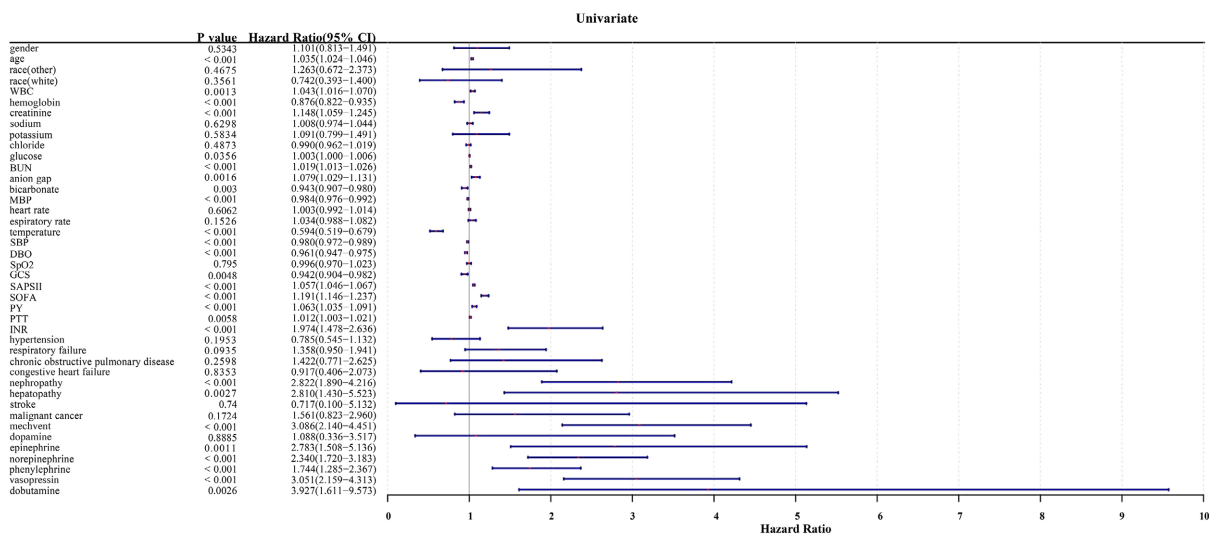
	level	Overall	Survivor	Death	p
n		1005	834	171	
Gender (%)	female	499 (49.7)	421 (50.5)	78 (45.6)	0.282
	male	506 (50.3)	413 (49.5)	93 (54.4)	
Age, year (mean (SD))		62.21 (16.75)	60.76 (16.56)	69.27 (15.88)	<0.001
Race (%)	black	64 (6.4)	53 (6.4)	11 (6.4)	<0.001
	other	356 (35.4)	272 (32.6)	84 (49.1)	
	white	585 (58.2)	509 (61.0)	76 (44.4)	
WBC, $\times 10^9/L$ (mean (SD))		10.57 (4.58)	10.29 (4.06)	11.92 (6.38)	<0.001
Hemoglobin, g/L (mean (SD))		11.22 (2.15)	11.39 (2.07)	10.39 (2.35)	<0.001
Creatinine, $\mu\text{mol/L}$ (mean (SD))		0.89 (0.829)	0.84 (0.80)	1.10 (0.90)	<0.001
Sodium, mmol/L (mean (SD))		137.92 (4.33)	137.89 (4.17)	138.10 (5.02)	0.562
Potassium, mmol/L (mean (SD))		3.74 (0.48)	3.74 (0.46)	3.74 (0.58)	0.934
Chloride, mmol/L (mean (SD))		102.59 (5.159)	102.62 (4.98)	102.44 (5.93)	0.693
Glucose, mmol/L (mean (SD))		125.94 (38.38)	124.21 (35.90)	134.36 (47.93)	0.002
BUN, mmol/L (mean (SD))		15.64 (11.42)	14.39 (9.41)	21.75 (17.07)	<0.001
Anion gap, mmol/L (mean (SD))		13.40 (2.94)	13.28 (2.84)	14.03 (3.32)	0.002
Bicarbonate, mmol/L (mean (SD))		21.51 (3.65)	21.72 (3.51)	20.50 (4.13)	<0.001
MBP, mmHg (mean (SD))		60.80 (14.92)	61.55 (14.82)	57.17 (14.90)	<0.001
Heart rate, time/min minute (mean (SD))		65.75 (13.36)	65.30 (12.97)	67.91 (14.96)	0.02
Respiratory rate, time/min (mean (SD))		12.40 (3.09)	12.28 (3.02)	12.98 (3.35)	0.007
Temperature (mean (SD))		36.48 (0.69)	36.54 (0.52)	36.19 (1.17)	<0.001
SBP, mmHg (mean (SD))		96.16 (15.68)	97.20 (15.00)	91.10 (17.81)	<0.001
DBP, mmHg (mean (SD))		47.50 (9.81)	48.15 (9.72)	44.37 (9.65)	<0.001
SpO ₂ , mmHg (mean (SD))		93.38 (4.85)	93.40 (4.55)	93.26 (6.13)	0.732
GCS (mean (SD))		12.82 (3.15)	13.00 (2.84)	11.97 (4.25)	<0.001
SAPSII (mean (SD))		33.24 (12.55)	31.07 (11.19)	43.81 (13.49)	<0.001
SOFA (mean (SD))		3.54 (2.82)	3.11 (2.35)	5.65 (3.80)	<0.001
PT, sec (mean (SD))		13.12 (3.25)	12.88 (2.92)	14.29 (4.35)	<0.001
PTT, sec (mean (SD))		30.68 (13.45)	30.19 (12.07)	33.08 (18.64)	0.011
INR (mean (SD))		1.19 (0.3)	1.17 (0.27)	1.30 (0.40)	<0.001
Hypertension (%)	0	759 (75.52)	625 (74.9)	134 (78.4)	0.395
	1	246 (24.48)	209 (25.1)	37 (21.6)	

续表

Respiratory failure (%)	0	855 (85.07)	724 (86.8)	131 (76.6)	0.001
	1	150 (14.93)	110 (13.2)	40 (23.4)	
Chronic obstructive pulmonary disease (%)	0	959 (95.42)	799 (95.8)	160 (93.6)	0.283
	1	46 (4.58)	35 (4.2)	11 (6.4)	
Congestive heart failure (%)	0	965 (96.02)	800 (95.9)	165 (96.5)	0.895
	1	40 (3.98)	34 (4.1)	6 (3.5)	
Nephropathy (%)	0	924 (91.94)	782 (93.8)	142 (83.0)	<0.001
	1	81 (0.08)	52 (6.2)	29 (17.0)	
Hepatopathy (%)	0	989 (98.41)	827 (99.2)	162 (94.7)	<0.001
	1	16 (1.59)	7 (0.8)	9 (5.3)	
Stroke (%)	0	997 (99.2)	827 (99.2)	170 (99.4)	1
	1	8 (0.8)	7 (0.8)	1 (0.6)	
Malignant cancer (%)	0	969 (96.42)	808 (96.9)	161 (94.2)	0.127
	1	36 (3.58)	26 (3.1)	10 (5.8)	
Mechvent (%)	0	503 (50.05)	466 (55.9)	37 (21.6)	<0.001
	1	502 (49.95)	368 (44.1)	134 (78.4)	
Dopamine (%)	0	995 (99)	827 (99.2)	168 (98.2)	0.499
	1	10 (1)	7 (0.8)	3 (1.8)	
Epinephrine (%)	0	984 (97.91)	824 (98.8)	160 (93.6)	<0.001
	1	21 (2.09)	10 (1.2)	11 (6.4)	
Norepinephrine (%)	0	793 (78.91)	700 (83.9)	93 (54.4)	<0.001
	1	212 (21.09)	134 (16.1)	78 (45.6)	
Phenylephrine (%)	0	736 (73.23)	642 (77.0)	94 (55.0)	<0.001
	1	269 (26.77)	192 (23.0)	77 (45.0)	
Vasopressin (%)	0	914 (90.95)	788 (94.5)	126 (73.7)	<0.001
	1	91 (9.05)	46 (5.5)	45 (26.3)	
Dobutamine (%)	0	998 (99.3)	832 (99.8)	166 (97.1)	0.001
	1	7 (0.7)	2 (0.2)	5 (2.9)	

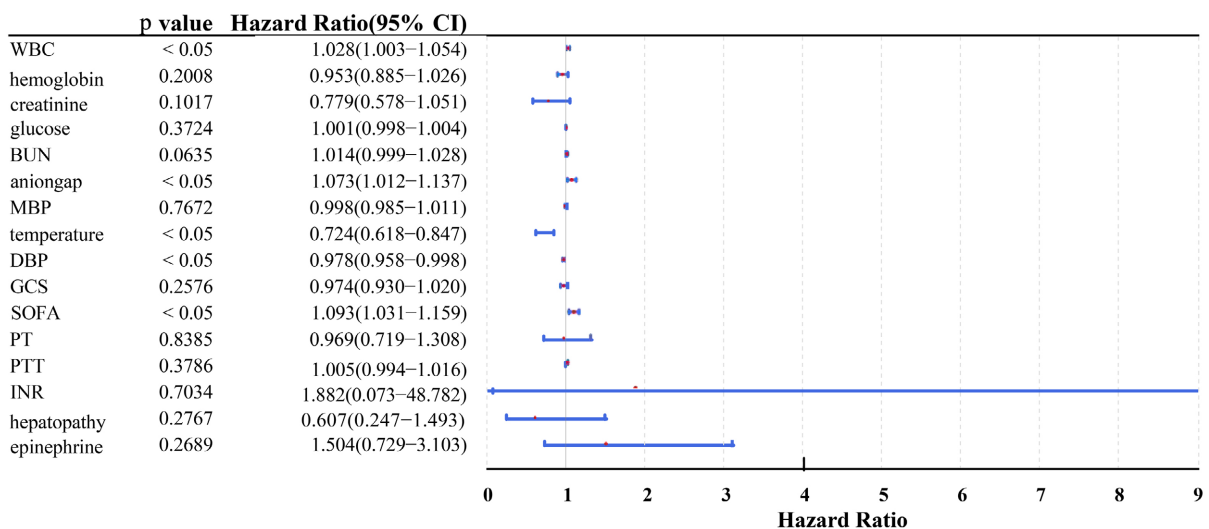
3.2. SAH 预后指标列线图的建立与验证

为了进一步评估临床指标作为 SAH 预后因素的潜力, 对 SAH 患者数据进行了单因素和多因素 Cox 回归分析, 并验证了 PH 假设。结果确定 WBC、阴离子间隙、体温、DBP 和 SOFA 评分为预测总生存期的预后指标(如图 2(a)和图 2(b), 附表 2 和附表 3)。



(a)

Multivariate Cox



(b)

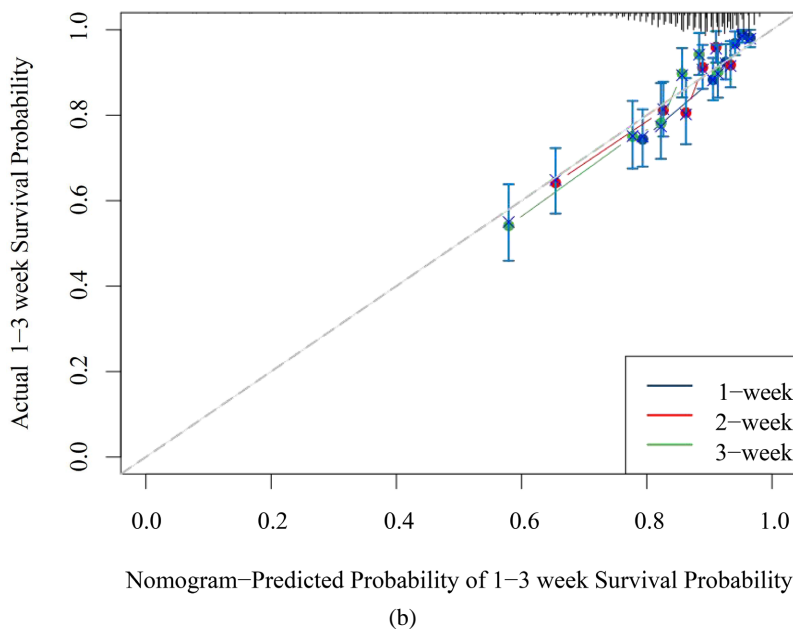
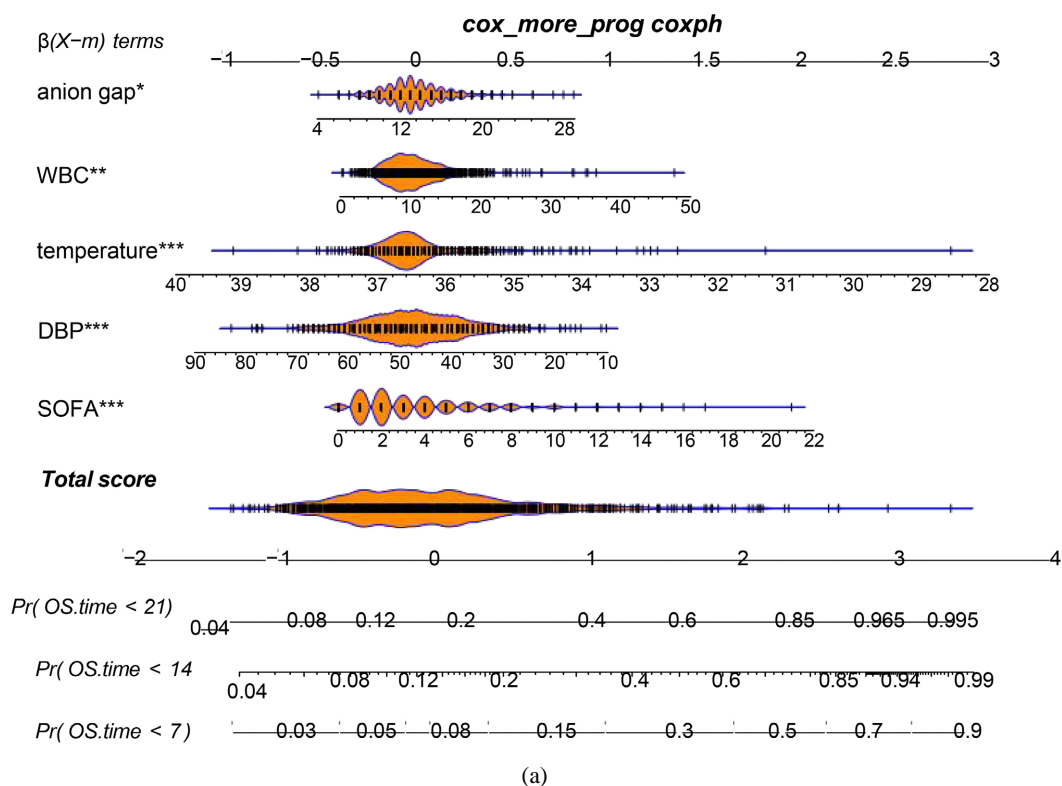
Figure 2. (a) Clinical metrics-univariate Cox regression analysis, (b) Clinical metrics-multivariate Cox regression analysis
图 2. (a) 临床指标 - 单因素 Cox 结果的森林图, (b) 临床指标 - 多因素结果的森林图

为了提高临床实用性和稳定性, 通过整合关键预后指标构建了列线图, 用于预测个体患者在 1、2 和 3 周时的生存概率。在该模型中, 较高的总分预测患者生存的可能性更大。列线图表明这些指标能显著预测 SAH 患者的结局(如图 3(a))。校准曲线显示, 在 1、2 和 3 周时与参考线紧密对齐, 证实了列线图具有较高的预测准确性(如图 3(b))。ROC 曲线分析进一步验证了其预测价值, 相应的 AUC 分别为 0.77、0.68 和 0.69, 证实了模型的可靠性。为了进一步确定列线图的临床决策价值, 进行了 DCA 分析(如图 3(c))。发现与单个预后指标相比, 该列线图在 1、2 和 3 周时获得了更好的净效益(如图 3(d))。

3.3. SAH 患者预后指标的生存分析

通过比较高水平和低水平亚组之间的生存结局, 进一步支持了这些指标在 SAH 患者中的预后价值。K-M 曲线结果表明, 与低水平亚组相比, 体温和 DBP 的高水平亚组死亡率较低, 而 SOFA 评分的高水平

亚组死亡率较高(high/low subgroup = 508/497, $p = 0.01$; high/low subgroup = 509/496, $p < 0.0001$) (图 4(a))。此外, 30 天全因死亡率生存分析表明, 与低水平亚组相比, 体温和 DBP 的高水平亚组死亡率较低, 而 WBC 和 SOFA 评分的高水平亚组死亡率较高(high/low subgroup = 507/498, $p = 0.048$; high/low subgroup = 402/603, $p < 0.0001$) (图 4(b))。根据体温、DBP 和 SOFA 评分分类的高、低亚组之间在 90 天全因死亡率上也观察到显著差异(图 4(c))。总之, 使用预后指标将 SAH 患者分为风险亚组为了解其生存结局提供了有价值的见解。



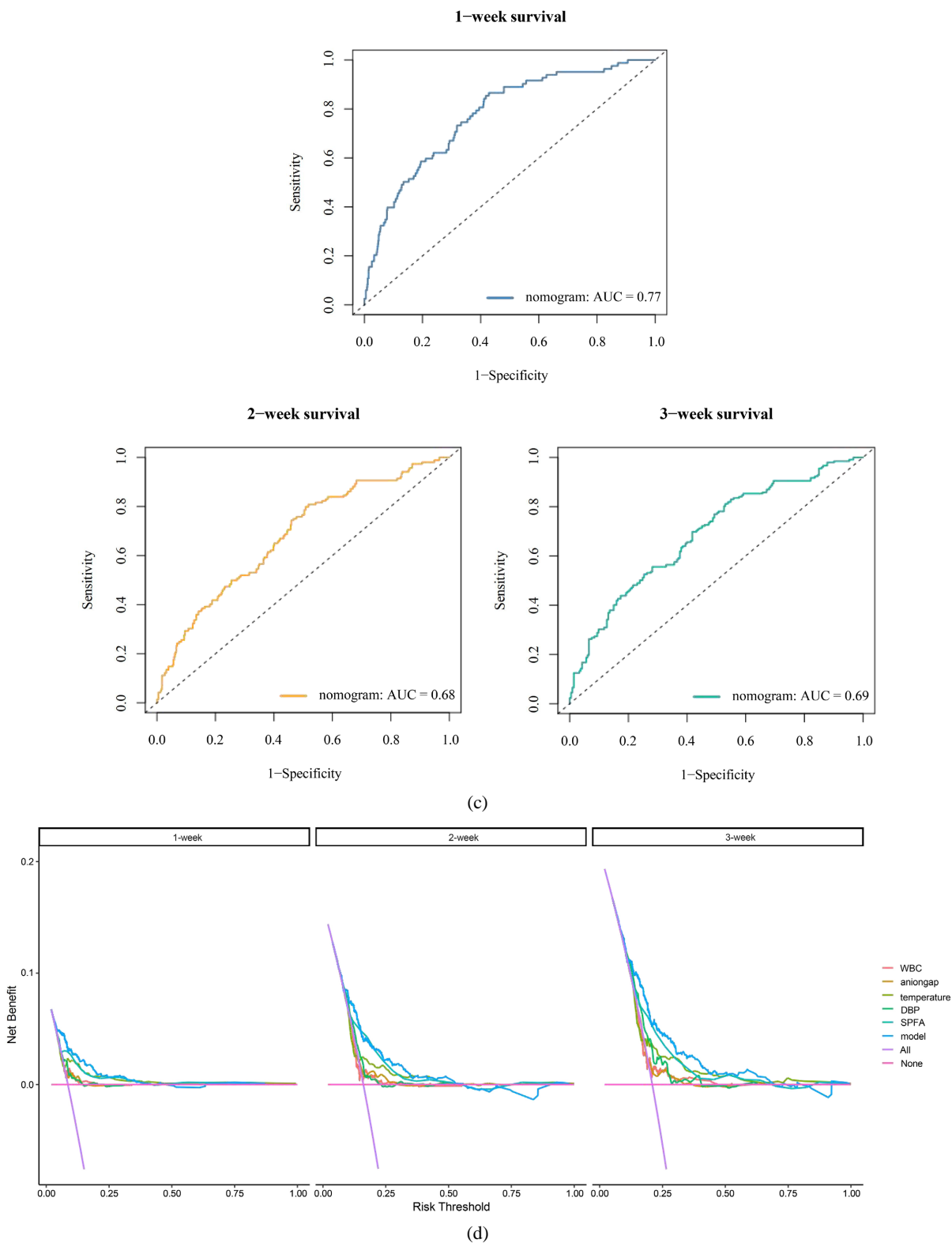
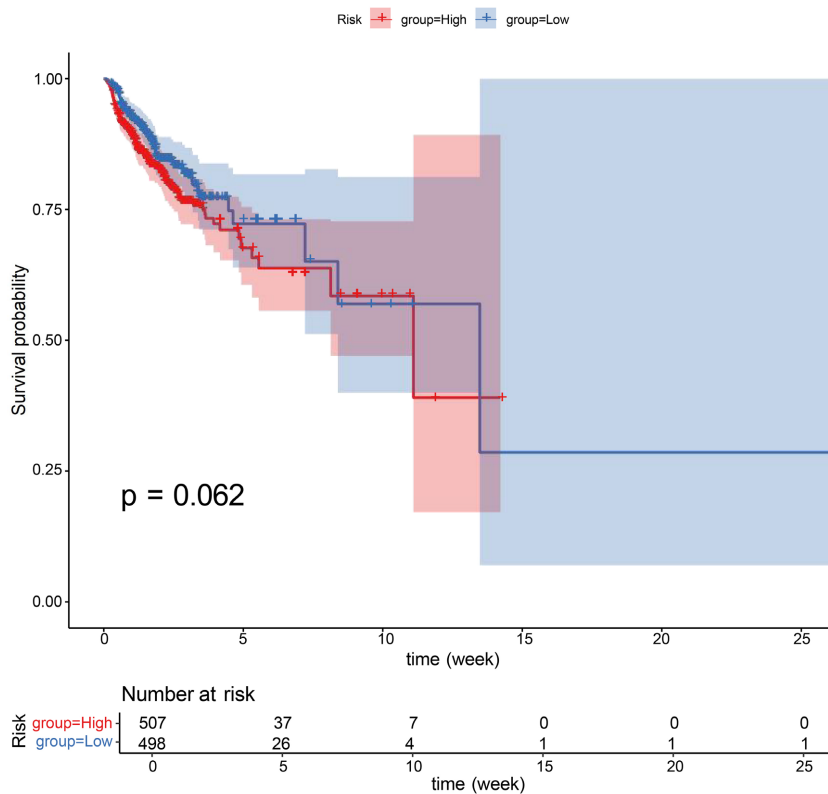


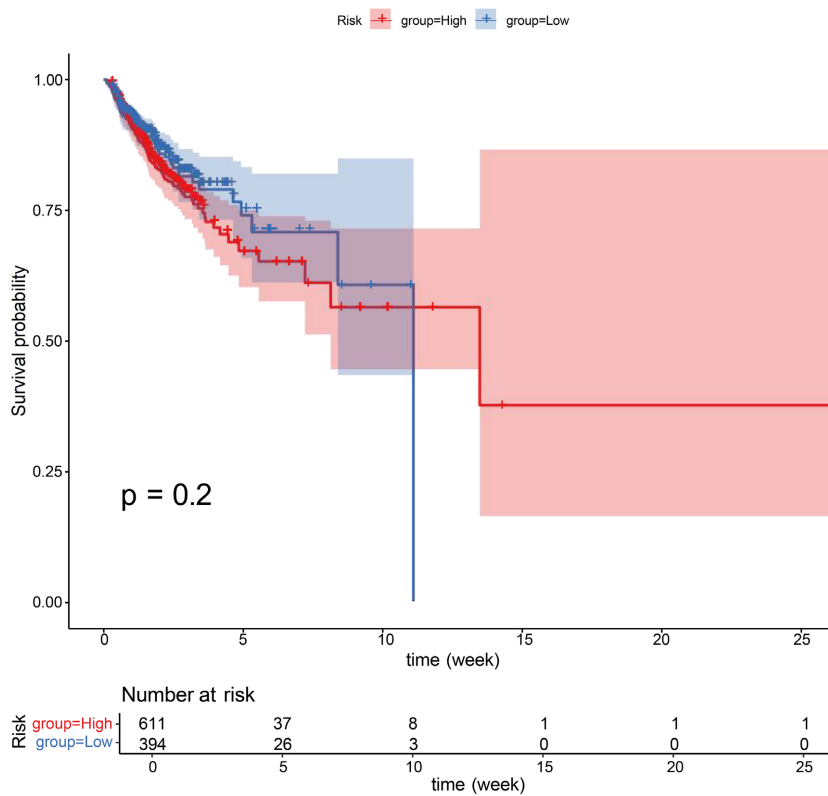
Figure 3. (a) Nomogram, (b) nomogram's calibration curve at 1, 2, and 3 weeks, (c) nomogram's ROC curve analysis at 1, 2, and 3 weeks, (d) nomogram's DCA curve 1, 2, and 3 weeks

图 3. (a) 列线图模型, (b) 列线图模型 1、2、3 周校准曲线, (c) 列线图模型 1、2、3 周 ROC 曲线, (d) 列线图模型 1、2、3 周 DCA 曲线

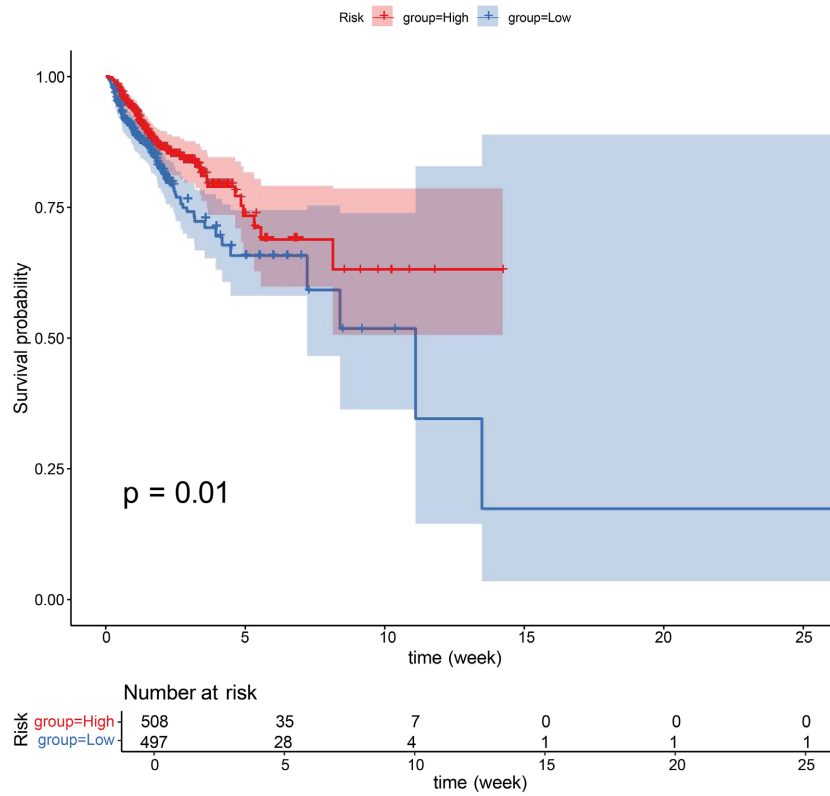
Kaplan-Meier Curve for Survival



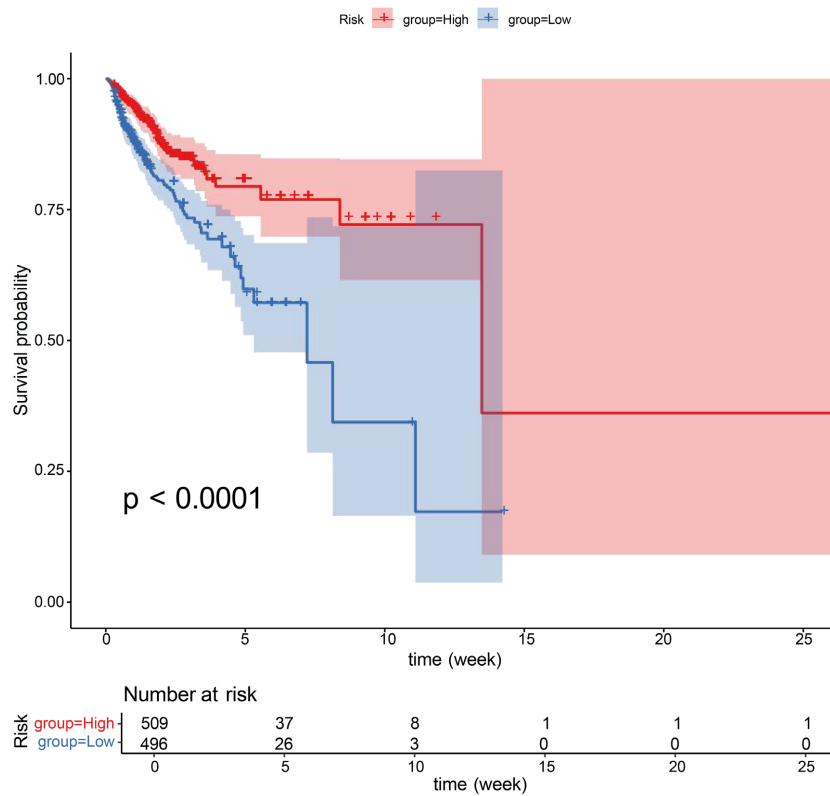
Kaplan-Meier Curve for Survival

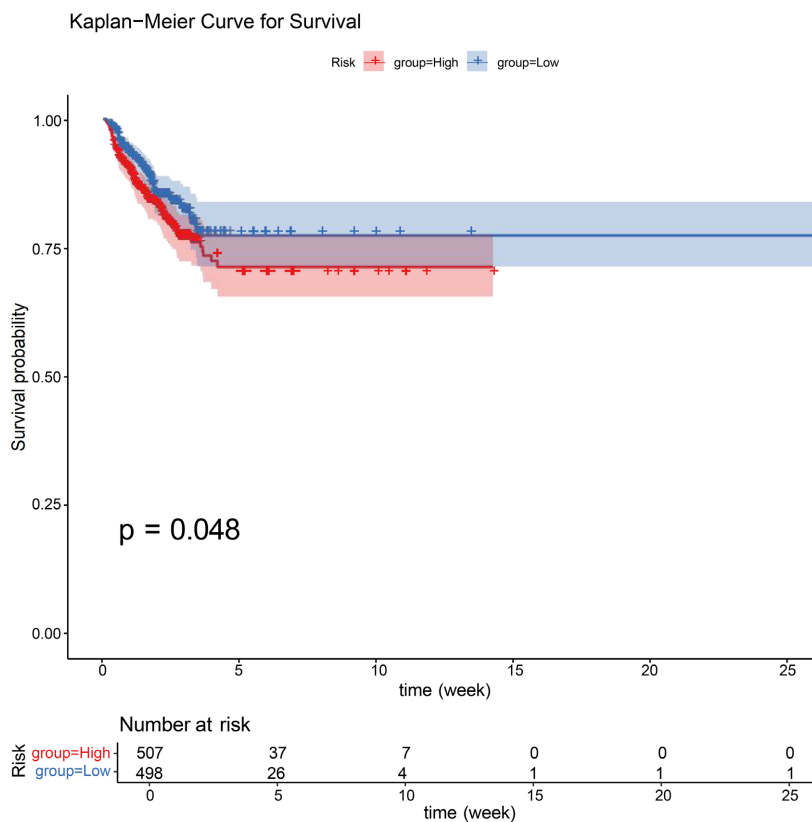
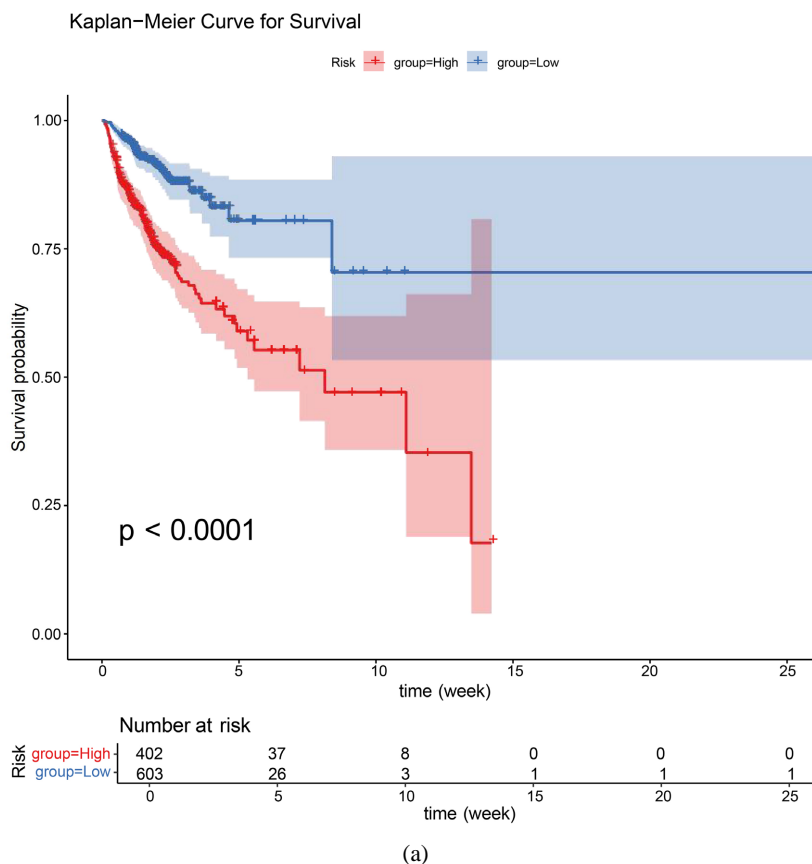


Kaplan-Meier Curve for Survival

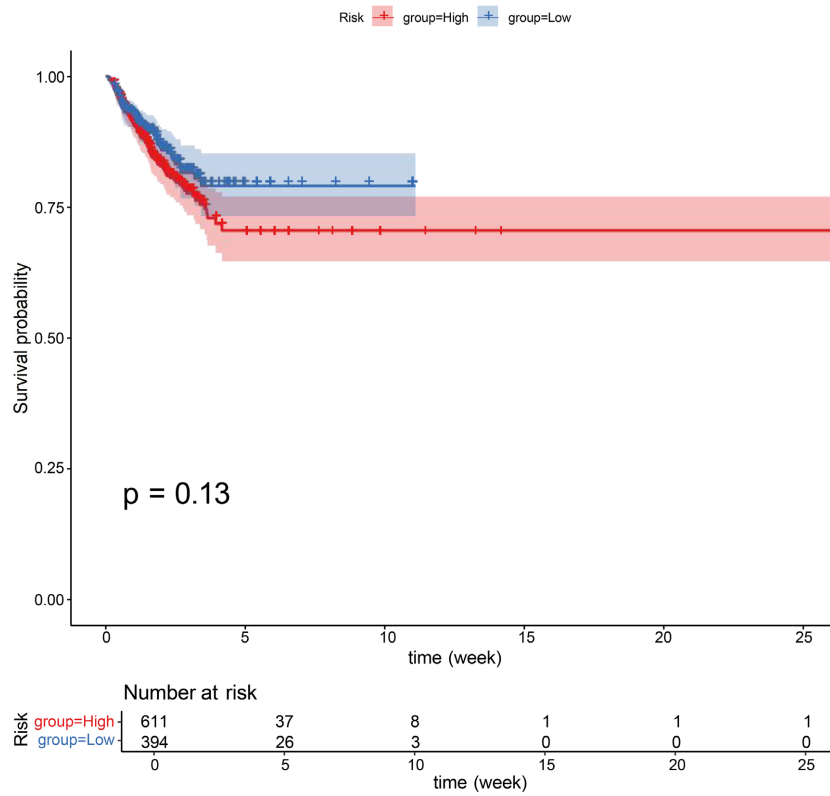


Kaplan-Meier Curve for Survival

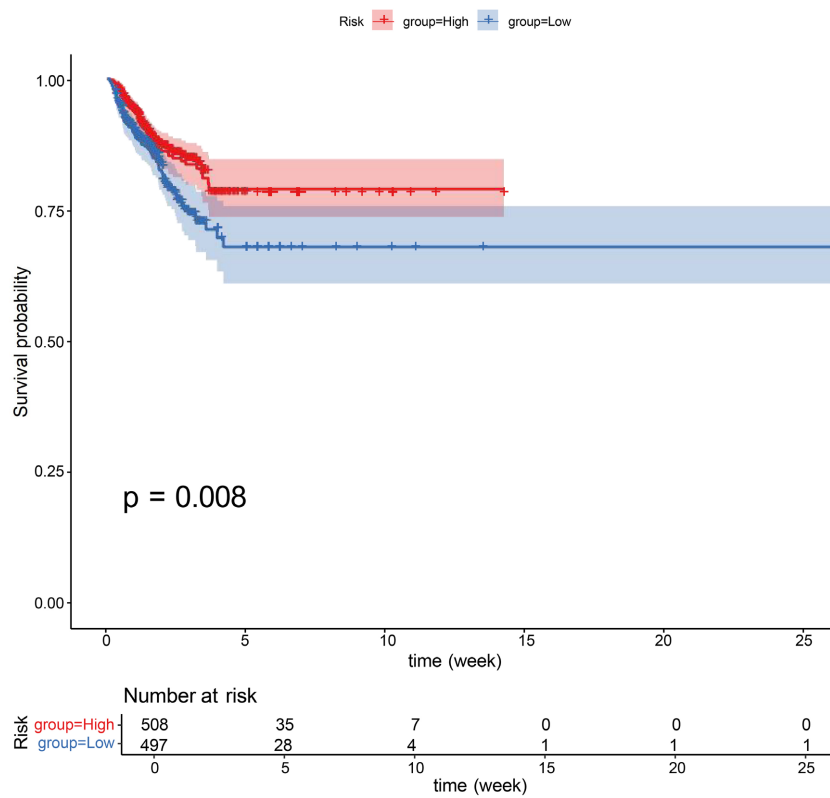


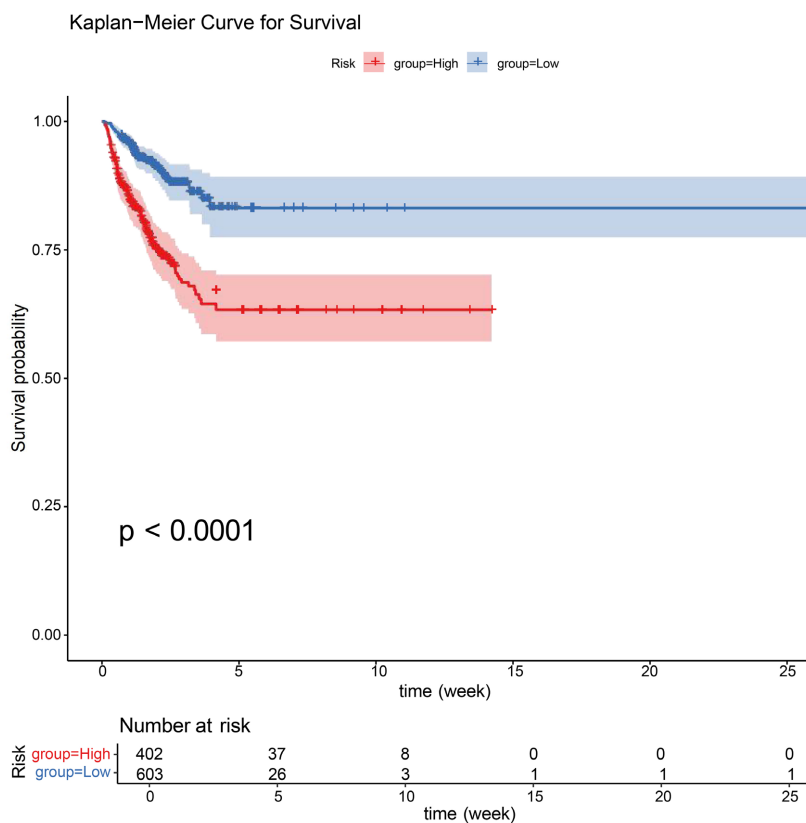
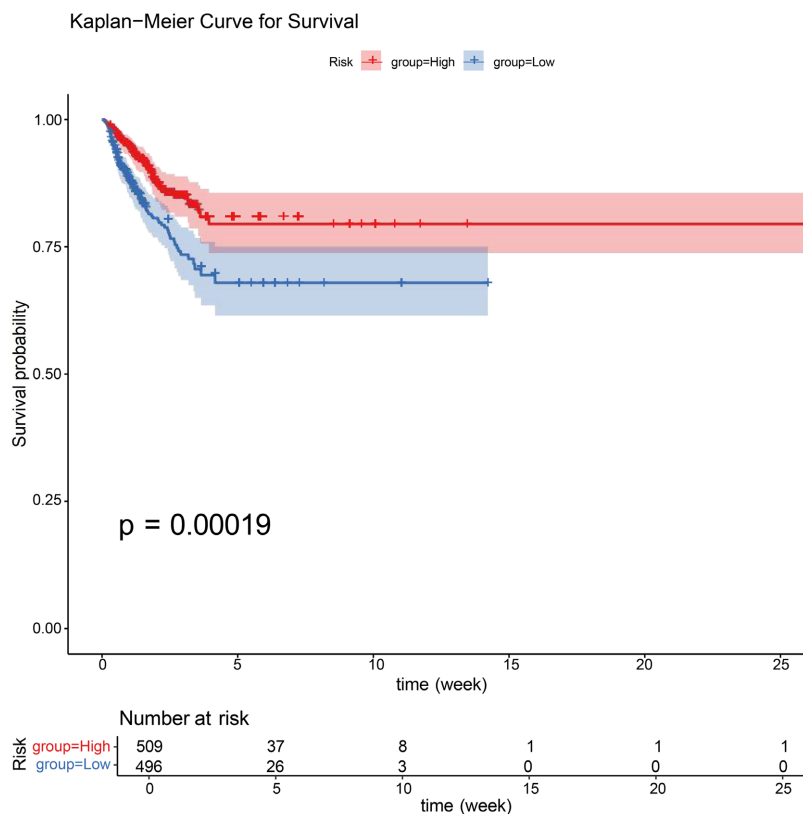


Kaplan-Meier Curve for Survival



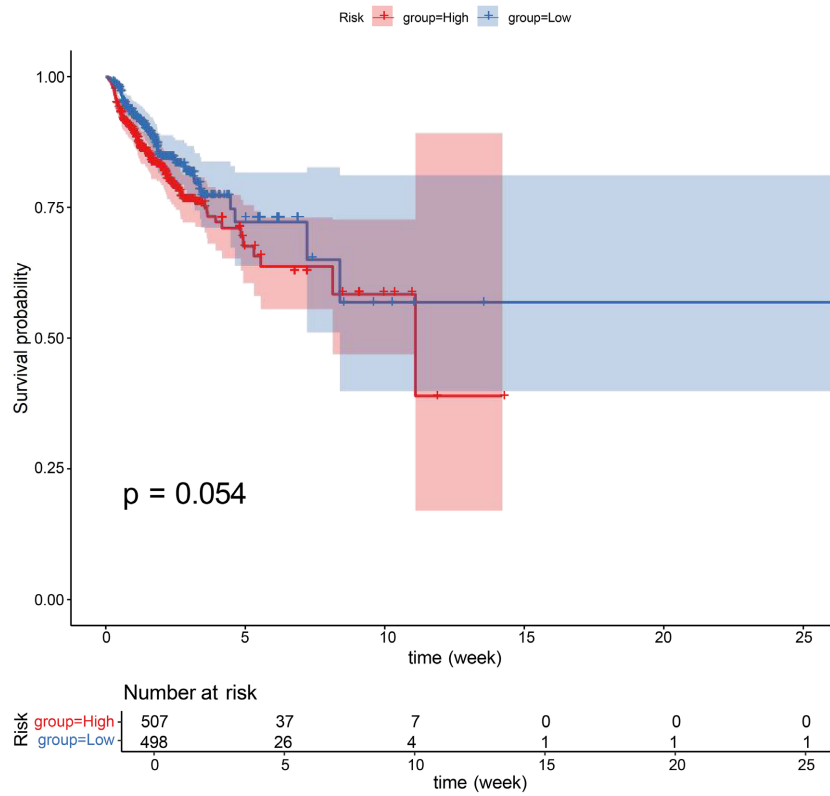
Kaplan-Meier Curve for Survival



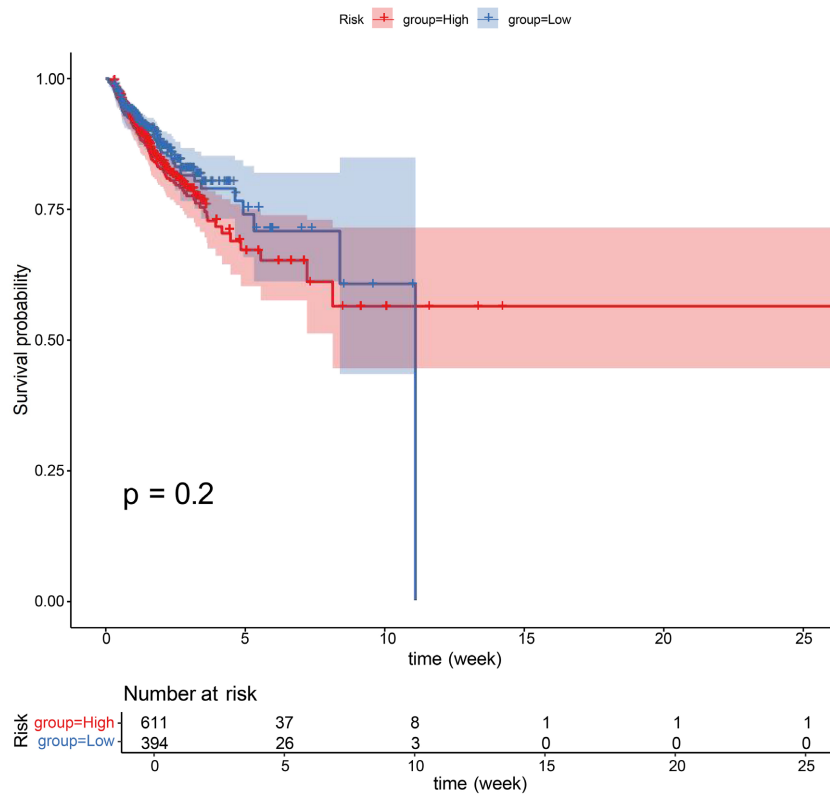


(b)

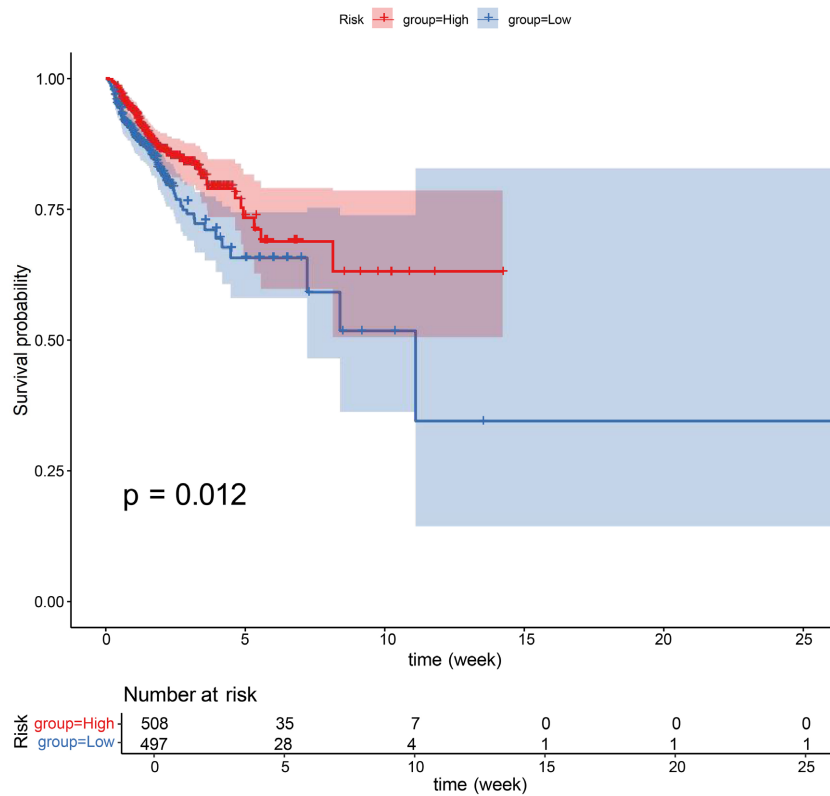
Kaplan-Meier Curve for Survival



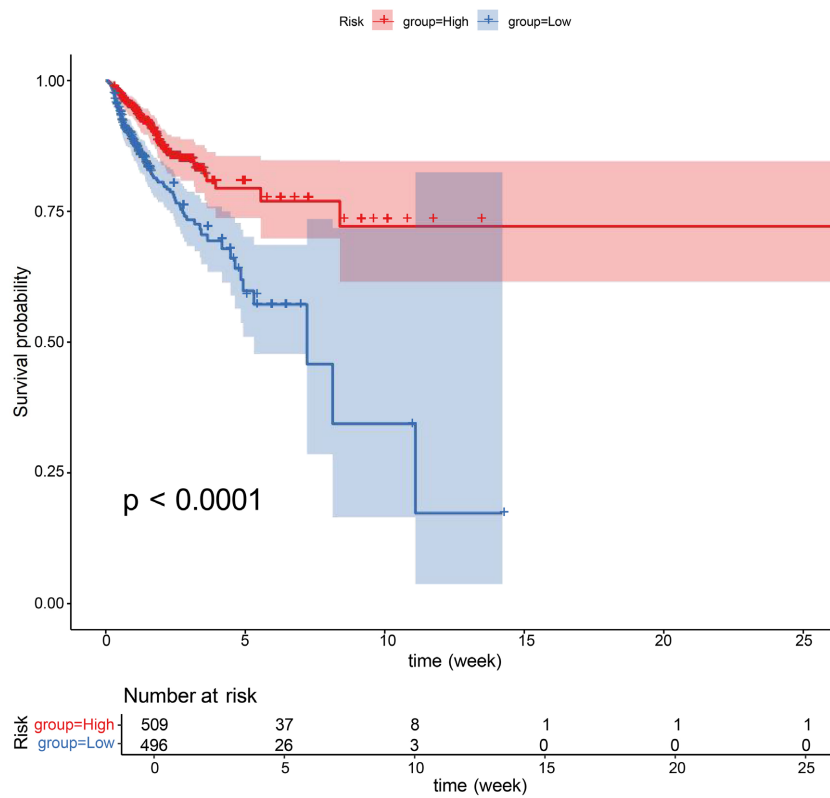
Kaplan-Meier Curve for Survival



Kaplan-Meier Curve for Survival



Kaplan-Meier Curve for Survival



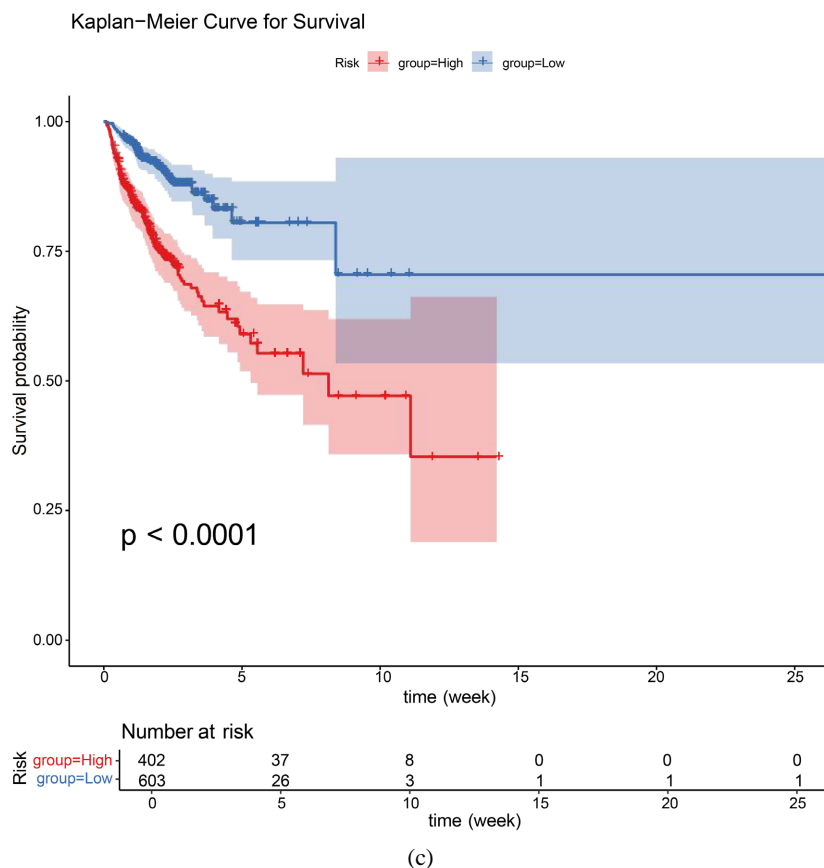


Figure 4. (a) Kaplan–Meier survival curve for patients with subarachnoid hemorrhage, (b) Kaplan–Meier survival curve for patients with subarachnoid hemorrhage in 30 days, (c) Kaplan–Meier survival curve for patients with subarachnoid hemorrhage in 90 days

图 4. (a) 蛛网膜下腔出血患者的 K-M 生存曲线, (b) 30 天蛛网膜下腔出血患者的 K-M 生存曲线, (c) 90 天蛛网膜下腔出血患者的 K-M 生存曲线

3.4. 限制性立方样条分析中预后指标与 SAH 之间的非线性关系

使用 RCS 模型检查了非线性关系。分析显示, 较低的舒张压和较低的体温均与死亡风险增加相关(图 5(a)和图 5(b)); 相反, 较高的阴离子间隙和 SOFA 评分也显示与死亡风险呈正相关(图 5(c)和图 5(d))。此外, 观察到 WBC 水平与 SAH 之间存在非线性关系(图 5(e))。这些结果表明预后指标与 SAH 之间存在显著的非线性关联。

4. 讨论

SAH 作为一种破坏性的神经系统急症, 尽管诊断和治疗技术不断进步, 但由于其高致残率和死亡率, 仍然构成巨大挑战。这凸显了持续探索可靠的 SAH 预后预测因子的至关重要性[12]。虽然先前的研究试图识别与 SAH 预后相关的因素, 但尚未建立一个全面而准确的预测系统。本研究基于大规模公共数据库 MIMIC-IV, 对 1005 名 SAH 患者进行了回顾性分析, 旨在构建一个稳健的预后预测模型。通过系统的单因素和多因素 Cox 回归分析, 我们成功确定了影响 SAH 患者生存五个独立预后因素: WBC、阴离子间隙、体温、DBP 和 SOFA 评分。基于这些因素, 我们将它们整合到一个可视化的列线图模型中。校准曲线、ROC 曲线和 DCA 表明, 该模型在预测患者短期生存率方面表现出良好的准确性、区分度和临床实用性, 特别是在预测 1 周生存率方面表现强劲, 且在所有的预测时间点都具有可接受的校准度。

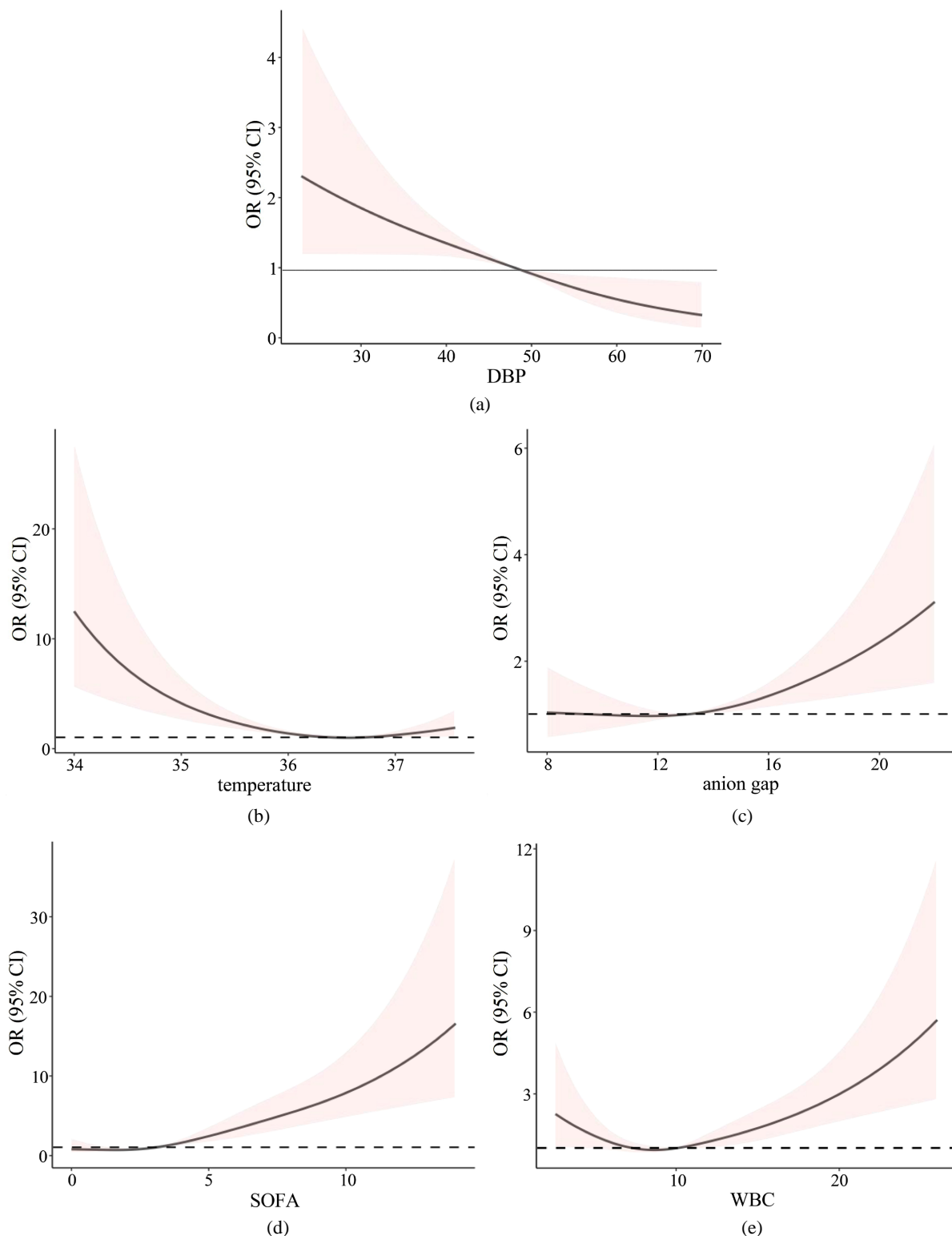


Figure 5. (a) Analysis of the nonlinear relationship between DBP gap and SAH, (b) Analysis of the nonlinear relationship between temperature and SAH, (c) Analysis of the nonlinear relationship between anion gap and SAH, (d) Analysis of the nonlinear relationship between SOFA and SAH, (e) Analysis of the nonlinear relationship between WBC and SAH

图 5. (a) DBP 与 SAH 之间的非线性关系分析, (b) 体温与 SAH 之间的非线性关系分析, (c) Anion gap 与 SAH 之间的非线性关系分析, (d) SOFA 与 SAH 之间的非线性关系分析, (e) WBC 与 SAH 之间的非线性关系分析

多因素 Cox 模型突出了 SAH 结局的多因素性质。在确定的因素中, SOFA 评分作为一个特别强大的预测因子出现, 这一发现与其在量化器官功能障碍和预测危重患者死亡率方面的公认作用高度一致[13]。SOFA 评分在该 SAH 预后模型中的重要性强调了一个关键点: SAH 后的全身性损伤, 而不仅仅是原发性神经损伤, 是患者生存的主要决定因素。SAH 后, 触发了一系列病理生理过程, 包括大量儿茶酚胺释放和全身炎症反应综合征。这些过程可诱发远端器官损伤, 如神经源性心功能障碍、神经源性肺水肿和急性肾损伤[14]。因此, SOFA 评分通过综合评估呼吸、凝血、肝脏、循环、神经和肾脏六大器官系统, 准确地捕捉了从颅内扩展到全身的病理负荷[15]。SOFA 评分升高与 SAH 诱导的多器官功能障碍的严重程度直接相关, 从而为临床医生提供了一个补充神经功能评估的整体评估工具。这使得能够根据患者的全身状况做出更明智的决策和个性化的管理策略, 最终提高获得良好结局的机会。

WBC 计数升高与 SAH 患者死亡率较高独立相关。这一发现主要归因于其作为初始出血引发的 SIRS 的经典标志物的作用[15]。SAH 后, 儿茶酚胺和其他损伤相关分子模式的突然释放激活了免疫系统, 导致循环 WBC(特别是中性粒细胞)激增。这种“炎症风暴”直接损害中枢神经系统。浸润的活化中性粒细胞释放细胞毒性物质, 如蛋白酶、活性氧和促炎细胞因子。这个级联反应积极促进血脑屏障破坏、脑水肿形成和加重的继发性脑损伤[16]。此外, 这种炎症级联是迟发性脑血管痉挛的关键机制, 因为中性粒细胞粘附于血管内皮促进血管收缩和缺血[17]。加剧这一问题的是, 危重 SAH 患者由于侵入性操作和长时间 ICU 停留, 极易发生医院获得性感染。本研究验证了 WBC 计数作为独立预测因素的价值, 其升高可能反映了 SAH 后严重的全身炎症反应。值得注意的是, 在我们的模型中, WBC 计数和 SOFA 评分均被选中, 这表明将简单的炎症标志物与反映终末器官损伤的评分相结合, 可以更全面地描述从“炎症风暴”到“器官衰竭”的连续病理过程。因此, WBC 水平的动态趋势为这种双重病理学提供了关键的见解, 持续的升高预示着更严重和进展性的脑损伤。

阴离子间隙是 SAH 患者死亡的另一个独立风险因素。阴离子间隙升高通常意味着高阴离子间隙代谢性酸中毒, 这种状况最常见的原因是组织灌注严重不足导致乳酸堆积[18]。在 SAH 的背景下, 这一发现意义深远, 因为它表明隐匿的全身低灌注是导致不良结局的关键驱动因素。这种全身低灌注状态可能源于 SAH 固有的几种机制。首先, 大量的儿茶酚胺激增可诱发神经源性心脏顿抑, 其特征是心肌功能障碍和随后的心输出量下降, 导致重要器官灌注不足。其次, 这种低灌注可能因继发性并发症而加剧或引发, 例如导致脓毒症和感染性休克的医院获得性感染, 引起严重的循环衰竭。因此, 阴离子间隙作为一个关键的代谢桥梁, 连接了原发性颅内事件和继发性全身灌注危机。它反映了一个关键的转折点, 即神经损伤演变为多器官威胁, 最终导致器官衰竭和死亡。因此, 监测阴离子间隙可以为这种“颅内到全身”的进展提供早期预警, 从而允许及时进行旨在恢复血流动力学稳定性的干预措施。

我们的研究发现, 较低的体温与 SAH 患者死亡率增加之间存在显著的独立关联, 这一发现需要谨慎解读。虽然治疗性低温已被探索用于神经保护, 但我们的数据表明, 危重 SAH 患者的自发性低体温并非治疗效应, 而是严重生理紊乱的标志。这种低温可能表明下丘脑功能严重障碍、中枢体温调节控制失效或对全身应激的适应性反应耗竭, 因此是一个不良预后征象。这一发现凸显了体温在 SAH 病理生理学中的复杂作用。传统上, 临床关注点集中在发热上, 由于对血液制品的炎症反应或下丘脑损伤本身, 发热在 SAH 后很常见[19]。然而, 我们的结果强调, 体温调节障碍——无论哪一极端——都是不良结局的关键指标。高热和低热都反映了病变对下丘脑的严重程度, 下丘脑是一个关键结构, 其功能受损标志着从原发性神经损伤到广泛全身不稳定的转变[20]。此外, 这种体温失衡与其他严重并发症密切相关, 包括不受控制的全身炎症、循环衰竭和继发感染[21]。因此, 对 SAH 患者体温的动态监测超越了其作为简单生命体征的作用。它作为一个关键、实时的下丘脑完整性晴雨表, 并提供了一个了解患者整体病理生理负荷的全面窗口, 指导临床医生评估中枢神经系统损伤及其全身后果的严重性。本研究中 SOFA 评分的预

后价值需置于 SAH 独特的病理生理框架下理解。SAH 后 72 小时内, 血液分解产物触发全脑炎症反应, 通过交感-肾上腺风暴导致儿茶酚胺急剧释放, 引发神经源性心脏顿抑和神经源性肺水肿——这直接对应 SOFA 评分中心血管与呼吸系统的功能障碍。更重要的是, SOFA 评分动态升高往往先于临床可见的迟发性脑缺血(DCI), 因其反映的全身低灌注状态与脑血管痉挛共享相似的病理基础: 内皮功能障碍、炎症级联激活和微血栓形成。因此, SOFA 评分不仅是器官衰竭的量化工具, 更是 SAH 后“脑-心-肺”轴继发性损伤的早期预警信号。阴离子间隙升高提示高阴离子间隙代谢性酸中毒, 在 SAH 语境下具有特殊意义。SAH 后脑血管痉挛导致的局灶性缺血, 以及儿茶酚胺诱导的全身血管收缩, 共同造成组织氧供不足、无氧代谢增强及乳酸堆积。这种代谢紊乱并非单纯全身性低灌注的反映, 而是 DCI 发生的代谢前兆——乳酸堆积区域与后续 CT 显示的脑梗死灶高度吻合。因此, 阴离子间隙的动态监测可作为 DCI 的代谢预警指标, 指导临床在影像学改变前启动血流动力学优化。SAH 后体温调节障碍源于血液直接刺激下丘脑体温中枢或颅内压升高导致的继发性下丘脑缺血。自发性低体温($<36^{\circ}\text{C}$)并非治疗性低温, 而是下丘脑功能衰竭的标志, 提示自主神经调节崩溃, 与神经源性肺水肿和心脏顿抑风险显著相关。这种“中枢性体温失稳”反映了从局灶性出血到全脑功能障碍的病理进展, 是 SAH 严重程度的重要生物学标志。WBC 升高在 SAH 中的预后意义远超一般感染指标。蛛网膜下腔内的血液成分激活小胶质细胞, 释放 IL-6、TNF- α 等促炎因子, 驱动中性粒细胞浸润血管壁, 直接促进脑血管平滑肌收缩和内膜增生——这是脑血管痉挛的核心机制。同时, 中性粒细胞胞外陷阱(NETs)形成加剧微血栓形成, 进一步恶化脑灌注。因此, WBC 计数实质上是 SAH 后“颅内炎症风暴”的系统性窗口, 其动态变化可预测 DCI 发生风险。SAH 后脑血流自动调节功能受损, 脑灌注被动依赖于全身血压。此时 DBP 成为脑灌注压(CPP)的关键决定因素: DBP 过低直接导致脑缺血, 尤其在大脑前动脉和大脑中动脉供血区; 而 DBP 过高则增加动脉瘤壁应力, 诱发再出血。这种“狭窄的治疗窗”源于 SAH 后血脑屏障破坏和脑血管反应性丧失的病理基础, 强调了个体化血压目标的必要性。

此外, 我们的多因素分析证实, DBP 是 SAH 患者的独立预后指标。关键在于, 这一关联是通过将 DBP 作为连续变量来识别的, 而不是通过建立离散的高危或低危亚组。这一发现强调了血流动力学管理在 SAH 结局中的核心作用。DBP 水平是脑灌注压的主要决定因素, 而脑灌注压是脑血流的关键驱动力 [22]。SAH 后, 大脑受损的自动调节功能使得脑血流被动依赖于全身血压。这创造了一个微妙的治疗平衡, 使 DBP 成为一把双刃剑。一方面, 过低的 DBP 可直接导致全局或区域性脑灌注不足, 引发或加重继发性缺血损伤 [23]。另一方面, 不适当的高 DBP 会增加颅内血管壁的应力, 增加动脉瘤再破裂的风险 [24]。因此, 我们的结果强调了 DBP 的动态波动与患者预后密切相关。这突出了将 DBP 维持在个体化、优化的目标范围内至高无上的临床重要性。对 DBP 进行细致、持续的监测和微调是平衡再出血和脑缺血双重风险的基石, 这对于改善神经功能结局至关重要。

开发的列线图将这些复杂的统计关联转化为用户友好的临床工具。通过允许临床医生量化个体患者的风险, 它超越了群体水平的预测。强劲的 1 周 AUC 表明其在急性期特别有用, 此时关于监测和干预强度的决策最为关键。DCA 在一系列风险阈值上显示的净效益证实, 使用该模型进行临床决策比默认的“全治疗”或“全不治疗”策略更具优势。针对列线图评分, 建议采取分级干预策略: 低风险患者行标准监护与常规评估; 中风险患者强化血流动力学监测及早期影像学随访; 高风险患者启动多学科协作, 考虑有创颅内压监测并个体化调整治疗强度。炎症指标异常时加强感染筛查与抗炎治疗; 代谢指标提示组织低灌注时优化容量管理与氧输送; 体温异常需精准调控并评估下丘脑功能; 血压波动时动态调整脑灌注压目标, 平衡再出血与脑缺血风险。该模型通过量化风险指导临床决策, 如根据评分调整监测频率、确定血流动力学目标及启动早期干预时机, 将预测工具转化为个体化治疗导航, 实现从风险分层到精准管理的临床价值转化。

本研究的一个关键优势在于利用了 MIMIC-IV 数据库, 提供了一个庞大、详细和高质量的 ICU 真实世界数据集。严谨的统计方法学, 包括 Cox 回归、列线图构建和综合验证, 增强了我们研究结果的可信度。

然而, 必须承认几个局限性。首先, 研究的单中心、回顾性设计可能限制了列线图的普遍适用性。在广泛临床采用之前, 需要在独立队列中进行外部验证。其次, 尽管调整了许多协变量, 但未测量的混杂因素可能影响结果。MIMIC-IV 数据集也缺乏某些 SAH 特异性指标, 如 Hunt 和 Hess 分级或 Fischer 量表, 这些传统上用于预后评估。虽然 SOFA 评分和其他生理参数可作为有效的替代指标, 但纳入神经功能分级可能会提高模型的性能。

本研究建立并验证了一个用于预测患者结局的临床列线图。整合五个易于获取的临床指标——WBC、阴离子间隙、体温、DBP 和 SOFA 评分——使得该模型能够有效预测 SAH 的短期死亡风险, 从而有助于 ICU 内的个体化预后和临床决策。然而, 作为一项单中心回顾性分析, 本研究存在选择偏倚的风险, 且数据库缺乏 Hunt-Hess 分级等 SAH 特异性神经功能评估指标。这些局限性可能制约模型的普适性。因此, 未来的研究应包括在不同多中心队列中的外部验证, 并尝试纳入更详细的神经功能评分和动态监测数据以优化预测性能。最终, 需要前瞻性研究来验证该模型在改善患者结局方面的真实世界临床效用。

参考文献

- [1] Aoki, T. and Itani, M. (2024) Molecular Mechanisms Underlying Intracranial Aneurysm Rupture. *No Shinkei Geka*, **52**, 915-923. (In Japanese)
- [2] Robba, C., Busl, K.M., Claassen, J., Diringler, M.N., Helbok, R., Park, S., *et al.* (2024) Contemporary Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. an Update for the Intensivist. *Intensive Care Medicine*, **50**, 646-664. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07387-7>
- [3] Kanning, J.P., Abtahi, S., Schnier, C., Klungel, O.H., Geerlings, M.I. and Ruigrok, Y.M. (2024) Prescribed Drug Use and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Incidence: A Drug-Wide Association Study. *Neurology*, **102**, e209479. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000209479>
- [4] Chatterjee, O., Sharma, K., Sahu, R., Agarwal, V., Sharma, S., Srivastava, S.B., *et al.* (2025) A Cephalometric Study of Cervical Vertebrae Maturation to Evaluate Mandibular Growth at Different Levels in Skeletal Class I and Class II Malocclusions. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, **17**, S721-S723. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_528_25
- [5] Shi, B., Chen, L., Pang, S., Wang, Y., Wang, S., Li, F., *et al.* (2025) Large Language Models and Artificial Neural Networks for Assessing 1-Year Mortality in Patients with Myocardial Infarction: Analysis from the Medical Information Mart for Intensive Care IV (MIMIC-IV) Database. *Journal of Medical Internet Research*, **27**, e67253. <https://doi.org/10.2196/67253>
- [6] Zhong, Y., Sun, H., Jing, W., Liao, L., Huang, J., Ma, J., *et al.* (2024) Association between Serum Creatinine and 30 Days All-Cause Mortality in Critically Ill Patients with Non-Traumatic Subarachnoid Hemorrhage: Analysis of the MIMIC-IV Database. *Frontiers in Neurology*, **15**, Article ID: 1359749. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1359749>
- [7] Lei, J., Qu, T., Cha, L., Tian, L., Qiu, F., Guo, W., *et al.* (2023) Clinicopathological Characteristics of Pheochromocytoma/Paraganglioma and Screening of Prognostic Markers. *Journal of Surgical Oncology*, **128**, 510-518. <https://doi.org/10.1002/jso.27358>
- [8] Li, R., Chen, Y., Yang, B., Li, Z., Wang, S., He, J., *et al.* (2024) Integrated Bioinformatics Analysis and Experimental Validation Identified CDCA Families as Prognostic Biomarkers and Sensitive Indicators for Rapamycin Treatment of Glioma. *PLOS ONE*, **19**, e0295346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295346>
- [9] Kamarudin, A.N., Cox, T. and Kolamunnage-Dona, R. (2017) Time-Dependent ROC Curve Analysis in Medical Research: Current Methods and Applications. *BMC Medical Research Methodology*, **17**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1186/s12874-017-0332-6>
- [10] Ramsay, I.S., Ma, S., Fisher, M., Loewy, R.L., Ragland, J.D., Niendam, T., *et al.* (2018) Model Selection and Prediction of Outcomes in Recent Onset Schizophrenia Patients Who Undergo Cognitive Training. *Schizophrenia Research: Cognition*, **11**, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2017.10.001>
- [11] Panos, A. and Mavridis, D. (2020) Tableone: An Online Web Application and R Package for Summarising and Visualising Data. *Evidence Based Mental Health*, **23**, 127-130. <https://doi.org/10.1136/ebmental-2020-300162>
- [12] Lv, B., Lan, J.X., Si, Y.F., Ren, Y.F., Li, M.Y., Guo, F.F., *et al.* (2024) Epidemiological Trends of Subarachnoid

- Hemorrhage at Global, Regional, and National Level: A Trend Analysis Study from 1990 to 2021. *Military Medical Research*, **11**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s40779-024-00551-6>
- [13] Ferreira, F.L. (2001) Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*, **286**, 1754-1758. <https://doi.org/10.1001/jama.286.14.1754>
- [14] Dinh, D.D., Lidington, D., Kroetsch, J.T., Ng, C., Zhang, H., Nedospasov, S.A., *et al.* (2020) Experimental Subarachnoid Hemorrhage Drives Catecholamine-Dependent Cardiac and Peripheral Microvascular Dysfunction. *Frontiers in Physiology*, **11**, Article No. 402. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00402>
- [15] Kurz, E., Fassl, V., Brockmann, C., Schulze, A., Kalasauskas, D., Ringel, F., *et al.* (2025) Evaluation of the SOFA Score as a Tool to Predict DCI-Associated Infarctions after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article ID: 1580643. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1580643>
- [16] Lattanzi, S., Brigo, F., Trinka, E., Cagnetti, C., Di Napoli, M. and Silvestrini, M. (2018) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: A System Review. *Translational Stroke Research*, **10**, 137-145. <https://doi.org/10.1007/s12975-018-0649-4>
- [17] Pradilla, G., Chaichana, K.L., Hoang, S., Huang, J. and Tamargo, R.J. (2010) Inflammation and Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America*, **21**, 365-379. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.008>
- [18] Kaplan, L.J. and Kellum, J.A. (2004) Initial pH, Base Deficit, Lactate, Anion Gap, Strong Ion Difference, and Strong Ion Gap Predict Outcome from Major Vascular Injury. *Critical Care Medicine*, **32**, 1120-1124. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000125517.28517.74>
- [19] Park, Y.K., Yi, H.J., Choi, K.S., Lee, Y.J., Chun, H.J. and Kwon, S.M. (2018) Predictive Factors of Fever after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Its Impact on Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *World Neurosurgery*, **114**, e524-e531. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.030>
- [20] Gowda, R., Jaffa, M. and Badjatia, N. (2018) Thermoregulation in Brain Injury. In: Romanovsky, A.A., Ed., *Handbook of Clinical Neurology*, Elsevier, Vol. 157, 789-797.
- [21] Dunphy, G. and Sancho, D. (2025) Mitochondrial Response to Fever Boosts TH1-Driven Inflammatory Responses. *Immunometabolism*, **7**, e00058. <https://doi.org/10.1097/in9.0000000000000058>
- [22] Frontera, J.A., Fernandez, A., Schmidt, J.M., Claassen, J., Wartenberg, K.E., Badjatia, N., *et al.* (2009) Defining Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? *Stroke*, **40**, 1963-1968. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.108.544700>
- [23] Molyneux, A.J., Birks, J., Clarke, A., Sneade, M. and Kerr, R.S.C. (2015) The Durability of Endovascular Coiling versus Neurosurgical Clipping of Ruptured Cerebral Aneurysms: 18 Year Follow-Up of the UK Cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *The Lancet*, **385**, 691-697. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60975-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60975-2)
- [24] Connolly, E.S., Rabinstein, A.A., Carhuapoma, J.R., Derdeyn, C.P., Dion, J., Higashida, R.T., *et al.* (2012) Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **43**, 1711-1737. <https://doi.org/10.1161/str.0b013e3182587839>

附录

Table S1. Disease code

附表 1. 疾病代码

Diagnosis	ICD-10 Codes	ICD-9 Codes
Subarachnoid hemorrhage	S066, S066X, S066X0, S066X0A, S066X0D, S066X0S, S066X1, S066X1A, S066X1D, S066X1S, S066X2, S066X2A, S066X2D, S066X2S, S066X3, S066X3A, S066X3D, S066X3S, S066X4, S066X4A, S066X4D, S066X4S, S066X5, S066X5A, S066X5D, S066X5S, S066X6, S066X6A, S066X6D, S066X6S, S066X7, S066X7A, S066X7D, S066X7S, S066X8, S066X8A, S066X8D, S066X8S, S066X9, S066X9A, S066X9D, S066X9S, I60, I600, I6000, I6001, I6002, I6010, I6011, I6012, I602, I6020, I6021, I6022, I603, I6030, I6031, I6032, I604, I605, I6050, I6051, I6052, I606, I607, I608, I609, I69059	430, 85210, 85211, 85212, 85213, 85214, 85215, 85216, 85219, 85200, 85201, 85202, 85203, 85204, 85205, 85206, 85209
Hypertension	I10	-
Respiratory failure	J95821, J960, J95601, J9602	51851, 51881
Chronic obstructive pulmonary disease	J441, J449, J440	-
Congestive heart failure	4280	-
Nephropathy (chronic kidney disease and acute kidney injury)	N18, N181, N182, N183, N184, N185, N186, N189	5851, 5852, 5853, 5854, 5855, 5856, 5859
Hepatopathy (hepatitis and cirrhosis)	K7201, K7200, K7041, K7040, K7211, K7210, K7291, K7290	-
Stroke	V171	Z823

Table S2. Univariate PH assumption test

附表 2. 单因素 PH 假定检验

Variable	p_value
gender	0.491440406
WBC	0.607421763
hemoglobin	0.193332355
creatinine	0.111825814
sodium	0.901808237
chloride	0.067598039
glucose	0.63340425
BUN	0.788769606
anion gap	0.395247953
MBP	0.931174658
heart rate	0.332962475
respiratory rate	0.313012552
temperature	0.282937831

续表

DBP	0.338566489
SpO ₂	0.904746153
GCS	0.266351984
FOFA	0.198881775
PTT	0.533650906
PTT	0.880946818
INR	0.533163129
hypertension	0.280568059
respiratory failure	0.88704834
chronic obstructive pulmonary disease	0.152958756
congestive heart failure	0.560147659
hepatopathy	0.799017044
stroke	0.600592089
malignant cancer	0.068847431
dopamine	0.632253856
epinephrine	0.30719045
dobutamine	0.086392551

Table S3. Multivariate PH assumption test
附表 3. 多因素 PH 假定检验

Variable	p
wbc	0.877579319
hemoglobin	0.12621075
creatinine	0.766418643
glucose	0.558685262
BUN	0.281070977
aniongap	0.339006708
MBP	0.8285508
temperature	0.253258742
DBP	0.291305921
GCS	0.780950875
SOFA	0.199163228
PT	0.500834467
PTT	0.829793935
INR	0.499220622
hepatopathy	0.71545722
epinephrine	0.337055619