

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.12.020

颅内压参数联合血清 caveolin-1、AQP-4 对高血压脑出血患者 术后预后不良的预测价值*

岳世元 刘欣 路伟 高建国 李硕 李烨[△]

(河北省胸科医院神经外科 河北 石家庄 050000)

摘要 目的: 探讨颅内压参数联合血清小窝蛋白-1(caveolin-1)、水通道蛋白4(AQP-4)对高血压脑出血(HICH)患者术后预后不良的预测价值。**方法:** 选择2020年1月至2022年1月河北省胸科医院收治的106例HICH患者,术后随访3个月,根据格拉斯哥预后(GOS)评分将患者分为预后良好组(55例),预后不良组(51例)。术后监测颅内压参数[压力反应指数(PRx)、平均颅内压波幅(MWA)、20 mmHg 阈值下颅内压剂量(Dicp20)],检测血清 caveolin-1、AQP-4 水平。多因素 Logistic 回归分析 HICH 患者术后预后不良的因素。受试者工作特征曲线(ROC)分析颅内压参数联合血清 caveolin-1、AQP-4 预测 HICH 患者术后预后不良的价值。**结果:** 预后不良组 PRx、MWA、Dicp20 以及血清 caveolin-1、AQP-4 水平高于预后良好组 ($P<0.05$)。低术前格拉斯哥昏迷评分(GCS)评分、高 PRx、高 Dicp20、高 caveolin-1、高 AQP-4 是 HICH 患者术后预后不良的危险因素($P<0.05$)。联合 PRx、Dicp20、caveolin-1 和 AQP-4 预测 HICH 患者术后3个月预后不良的曲线下面积为0.823,大于 PRx、Dicp20、caveolin-1 和 AQP-4 单独预测。**结论:** 高 PRx、Dicp20、caveolin-1、AQP4 是 HICH 患者术后预后不良的危险因素,联合颅内压参数 PRx、Dicp20 及血清 caveolin-1、AQP4 预测 HICH 患者术后预后不良具有较高的价值。

关键词: 高血压脑出血;颅内压参数;caveolin-1;AQP-4;预后

中图分类号: R743.34 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2023)12-2310-05

The Predictive Value of Intracranial Pressure Parameters Combined with Serum caveolin-1 and AQP-4 for Poor Prognosis of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage Patients after Operation*

YUE Shi-yuan, LIU Xin, LU Wei, GAO Jian-guo, LI Shuo, LI Ye[△]

(Department of Neurosurgery, Hebei Provincial Chest Hospital, Shijiazhuang, Hebei, 050000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the predictive value of intracranial pressure parameters combined with serum caveolin-1 and aquaporin-4 (AQP-4) on the poor prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH) after operation. **Methods:** 106 patients with HICH who were admitted to Hebei Provincial Chest Hospital from January 2020 to January 2022 were selected, and the patients were followed up for 3 months after operation. The patients were divided into good prognosis group (55 cases) and poor prognosis group (51 cases) according to Glasgow Outcome Scale (GOS) score. Intracranial pressure parameters [pressure response index (PRx), mean wave amplitude (MWA) and intracranial pressure dose under the threshold of 20 mmHg (Dicp20)] were monitored after operation, and serum caveolin-1 and AQP-4 levels were detected. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors of poor prognosis in patients with HICH after operation. The value of intracranial pressure parameters combined with serum caveolin-1 and AQP-4 in predicting postoperative poor prognosis of patients with HICH was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results:** The PRx, MWA, Dicp20 and serum caveolin-1, AQP-4 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Low preoperative Glasgow coma score (GCS) score, high PRx, high Dicp20, high caveolin-1 and high AQP-4 were risk factors for poor prognosis of HICH ($P<0.05$). The area under the curve of combining PRx, Dicp20, caveolin-1 and AQP-4 to predict poor prognosis of HICH patients at 3 months after operation was 0.823, which was larger than that predicted by PRx, Dicp20, caveolin-1 and AQP-4 alone. **Conclusion:** High PRx, Dicp20, caveolin-1 and AQP4 are risk factors for postoperative poor prognosis in patients with HICH, and the combination of intracranial pressure parameters PRx, Dicp20 and serum caveolin-1, AQP4 has a high value in predicting postoperative poor prognosis in patients with HICH.

Key words: Hypertensive intracerebral hemorrhage; Intracranial pressure parameters; Caveolin-1; AQP-4; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R743.34 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)12-2310-05

* 基金项目:河北省医学科学研究科研项目(20191022)

作者简介:岳世元(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:高血压脑出血,E-mail: 15633037003@126.com

△ 通讯作者:李烨(1988-),男,硕士,副主任医师,研究方向:神经外科手术,E-mail: 410472362@qq.com

(收稿日期:2023-03-03 接受日期:2023-03-26)

前言

高血压脑出血 (HICH) 约占所有脑卒中类型的 10%~20%, 其发病率和死亡率高于缺血性脑卒中, 早期清除血肿降低颅内压、控制出血、预防血肿扩大是 HICH 治疗的主要手段, 较保守治疗可改善患者神经预后, 提高生存率^[1,2], 但术后 HICH 患者的死亡率仍然很高, 即便是幸存患者, 发生出血性和缺血性脑卒中的风险仍然较高^[3]。HICH 手术治疗的首要目标是降低颅内压, 围手术期颅内压管理是 HICH 的关键治疗方法之一, 但是常规颅内压无法反映脑血管血流动力学变化, 有报道显示颅内压参数能较好地显示颅内损伤程度和持续时间, 并预测创伤性脑损伤患者预后^[4,5]。小窝蛋白-1 (caveolin-1) 是小窝的主要结构蛋白, 参与调节细胞信号转导和胆固醇运输^[6], 研究表明 caveolin-1 在受伤的大脑组织中表达, 并通过上调基质金属蛋白酶表达, 增加血脑屏障通透性, 导致脑出血大鼠神经功能损伤^[7]。水通道蛋白 4 (AQP-4) 是大脑中含量最丰富的分子之一, 参与调节细胞外空间容量、钾缓冲、脑脊液循环、神经炎症等, 与中枢神经系统疾病发生密切相关^[8]。本研究拟探讨颅内压参数联合血清 caveolin-1、AQP-4 对 HICH 患者术后预后不良的预测价值, 以期为临床治疗和预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2020 年 1 月至 2022 年 1 月河北省胸科医院收治的 106 例 HICH 患者。其中男 67 例, 女 39 例; 年龄 51~75 岁, 平均 (62.09±6.09) 岁; 脑出血部位: 基底核区 31 例, 丘脑 22 例, 脑室 20 例, 小脑及脑干 33 例; 高血压病程 4~12 年, 平均 (6.53±1.77) 年; 出血量 30~100 mL, 平均 (58.27±17.13) mL。纳入标准: ① 有高血压病史, 经电子计算机断层扫描 (CT)/ 磁共振成像 (MRI) 扫描证实为脑出血, 符合《自发性脑出血诊断治疗中国多学科专家共识》中 HICH 诊断标准^[9]; ② 行颅内血肿清除手术治疗; ③ 发病至入院在 24 h 内, 年龄 18 周岁以上, 患者或家属书面知情同意本研究。排除标准: ① 脑外伤、颅内动脉瘤等继发性脑出血; ② 缺血性脑卒中、脑炎、多发性硬化症; ③ 合并其它心脑血管疾病、肝肾功能障碍、凝血功能障碍或颅内感染; ④ 恶性肿瘤。本研究已经获得河北省胸科医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 颅内压参数 德国 Spiegelberg 颅内压监测仪 (德国斯皮尔伯格医疗器械有限公司), 气囊式探头可 360° 感受压力。术中将植入式探头放入硬脑膜外直接、连续地 (术后 1~3 d) 监测颅内压, 记录术后颅内压参数, 包括压力反应指数 (PRx)、平均颅内压波幅 (MWA)、20 mmHg 阈值下颅内压剂量 (Dicp20)。

1.2.2 血清 caveolin-1、AQP-4 检测 术后次日晨采集 HICH 患者静脉血 3 mL 注入真空试管, 室温静置后离心 (美国赛默飞公司生产的 Sorvall ST16R 高速冷冻离心机, 3024×g, 时间 5 min), 取血清 -80℃ 保存。采用 Varioskan LUX 多功能酶标仪 (美国赛默飞公司生产) 检测血清 caveolin-1、AQP-4 水平, caveolin-1 试剂盒购自上海心语生物科技有限公司, AQP-4 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。

1.3 资料收集

收集 HICH 患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、HICH 家族史、基础疾病、收缩压、舒张压、手术治疗方式、并发症、脑出血部位、脑血肿量、术前格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 评分^[10]、术后并发症。脑血肿量 = $\pi/6 \times \text{长}(\text{cm}) \times \text{宽}(\text{cm}) \times \text{高}(\text{cm})$ 。

1.4 随访

所有患者术后通过电话或门诊复查随访 3 个月, 采用格拉斯哥预后 (GOS) 评分^[11]评估患者预后, >4 分为预后良好, ≤4 分为预后不良, 根据 GOS 评分将患者分为预后良好组 (55 例), 预后不良组 (51 例)。

1.5 统计学分析

SPSS 25.00 进行数据分析, 计量资料符合正态分布以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 t 检验。以率 (%) 表示计数资料采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 HICH 患者术后 3 个月预后不良的因素。受试者工作特征曲线 (ROC) 分析颅内压参数联合血清 caveolin-1、AQP-4 预测 HICH 患者术后 3 个月预后不良的价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 预后不良组和预后良好组颅内压参数、血清 caveolin-1、AQP-4 水平比较

预后不良组 PRx、MWA、Dicp20 以及血清 caveolin-1、AQP-4 水平高于预后良好组 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 预后不良组和预后良好组颅内压参数、血清 caveolin-1、AQP-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of intracranial pressure parameters, serum caveolin-1 and AQP-4 levels between the poor prognosis group and the good prognosis group ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PRx	MWA(mmHg/h)	Dicp20(mmHg/h)	caveolin-1(ng/mL)	AQP-4(μg/L)
Poor prognosis group	51	0.22±0.06	4.42±1.03	149.35±23.19	0.92±0.21	221.02±19.54
Good prognosis group	55	0.08±0.02	2.39±0.62	50.21±8.42	0.52±0.13	132.05±10.27
t		16.357	12.396	29.675	11.884	29.646
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 HICH 患者术后 3 个月预后不良的单因素分析

预后不良组年龄、血肿量、收缩压高于预后良好组 ($P<0.05$), 术前 GCS 评分低于预后良好组 ($P<0.05$), 两组性别、吸

烟史、饮酒史、HICH 家族史、基础疾病、脑出血部位、舒张压、手术治疗方式、并发症比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 2 影响 HICH 患者术后 3 个月预后不良的单因素分析
Table 2 Univariate analysis of poor prognosis of patients with HICH at 3 months after operation

Factors	Poor prognosis group(n=51)	Good prognosis group(n=55)	t/χ^2	P
Age(years)	64.12±3.26	60.21±4.02	5.474	0.000
Gender[n(%)]				
Male	31(60.78)	36(65.45)	0.248	0.618
Female	20(39.22)	19(34.55)		
Smoking history[n(%)]	40(78.43)	39(70.91)	0.789	0.374
Drinking history[n(%)]	32(62.75)	32(58.18)	0.230	0.631
Family history of HICH[n(%)]	12(23.53)	10(18.18)	0.460	0.498
Basic diseases[n(%)]				
Diabetes	38(74.51)	36(65.45)	1.030	0.310
Hyperlipidemia	34(66.67)	32(58.18)	0.811	0.368
Location of cerebral hemorrhage[n(%)]				
Basal nuclear region	13(25.49)	18(32.73)	4.644	0.200
Thalamus	9(17.65)	13(23.64)		
Ventricle	8(15.69)	12(21.82)		
Cerebellum and brainstem	21(41.18)	12(21.82)		
Systolic blood pressure(mmHg)	149.15±6.43	140.05±5.12	8.089	0.000
Diastolic blood pressure(mmHg)	82.22±4.07	81.92±4.35	0.366	0.715
Hematoma volume(ml)	72.55±15.32	45.02±6.65	12.153	0.000
Preoperative GCS score(scores)	6.51±1.42	10.01±2.13	10.021	0.000
Operation treatment methods[n(%)]				
Hematoma removal operation	11(21.57)	8(14.55)	0.940	0.625
Decompressive craniectomy	22(43.14)	27(49.09)		
Hematoma removal and decompressive craniectomy	18(35.29)	20(36.36)		
Complications[n(%)]				
Acute renal injury	6(11.76)	8(14.55)	0.179	0.673
Gastrointestinal bleeding	7(13.73)	9(16.36)	0.144	0.705

2.3 HICH 患者术后 3 个月预后不良的 Logistic 回归分析

以年龄、血肿量、收缩压、术前 GCS 评分、PRx、MWA、Dicp20、caveolin-1、AQP-4 为自变量（原值代入回归方程），以 HICH 患者术后预后为因变量（赋值：0= 预后良好，1= 预后不良），最终术前 GCS 评分、高 PRx、高 Dicp20、高 caveolin-1、高 AQP-4 是 HICH 患者术后预后不良的危险因素（ $P<0.05$ ），见表 3。

2.4 颅内压参数联合血清 caveolin-1、AQP-4 预测 HICH 患者术后 3 个月预后不良的价值

PRx、Dicp20、caveolin-1、AQP-4 预测 HICH 患者术后 3 个月预后不良的曲线下面积为 0.684、0.645、0.711、0.705，联合 PRx、Dicp20、caveolin-1 和 AQP-4 预测 HICH 患者术后 3 个月预后不良的曲线下面积为 0.823，大于 PRx、Dicp20、caveolin-1 和 AQP-4 单独预测，见表 4 和图 1。

3 讨论

HICH 发病机制为持续高血压，颅内小动脉血管壁出现纤维样或透明样变性等病理改变，使血管壁弹性减弱，最终导致血管破裂出血，脑出血可引起严重的颅内高压，神经纤维机械破坏，凝血酶激活，炎症免疫反应，血脑屏障功能障碍，诱导继发性脑损伤和神经功能障碍^[12]。血肿清除手术可缓解血肿引起的肿块效应，促使损伤神经恢复，改善临床结局^[13]，但是仅不到 50% 的 HICH 患者能在发病后 6 个月获得独立生活的能力^[14]。因此探寻与 HICH 预后相关的因素和标志物对临床治疗和预后改善有重要的意义。

有研究表明 HICH 患者颅内高压的发病率为 67%，颅内高压病死率为 50%^[15]。美国心脏协会 / 美国中风协会拟定的自发性脑出血管理指南指出，对于 HICH 患者在治疗过程中应密切

表 3 影响 HICH 患者术后 3 个月预后不良的 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of poor prognosis of patients with HICH at 3 months after operation

Factors	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
Constant term	10.326	2.418	18.237	-	0.000
Low preoperative GCS score	2.054	0.346	35.241	7.799(3.958~15.366)	0.000
High PRx	0.698	0.251	7.733	2.010(1.229~3.287)	0.000
High Dicap20	0.452	0.195	5.373	1.571(1.072~2.303)	0.006
High caveolin-1	0.503	0.205	6.020	1.654(1.107~2.471)	0.002
High AQP-4	0.493	0.183	7.258	1.637(1.144~2.344)	0.000

表 4 颅内压参数联合血清 caveolin-1、AQP-4 预测 HICH 患者术后 3 个月预后不良的价值

Table 4 The value of intracranial pressure parameters combined with serum caveolin-1 and AQP-4 in predicting poor prognosis of patients with HICH at 3 months after operation

Factors	Area under curve (95%CI)	Critical value	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
PRx	0.684(0.587~0.771)	0.15	68.63	67.27	0.3590
Dicap20	0.645(0.546~0.735)	102.35 mmHg/h	70.59	63.64	0.3423
caveolin-1	0.711(0.614~0.795)	0.77 ng/mL	70.59	69.09	0.3968
AQP-4	0.705(0.609~0.790)	185.42 μ g/L	72.55	65.45	0.3800
Unite	0.823(0.737~0.890)	-	90.20	74.55	0.6475

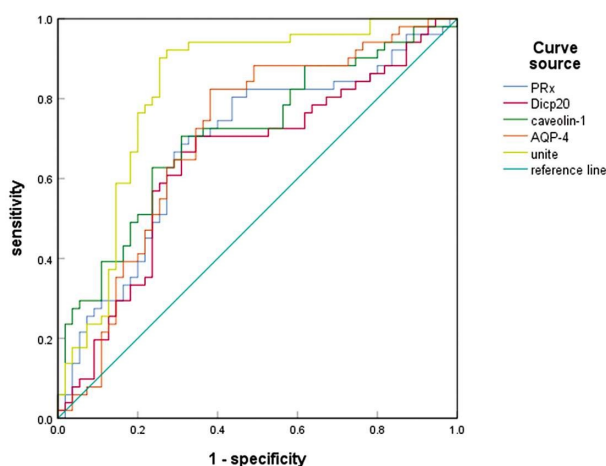


图 1 颅内压参数联合血清 caveolin-1、AQP-4 预测 HICH 患者术后 3 个月预后不良的 ROC 图

Fig.1 ROC chart of intracranial pressure parameters combined with serum caveolin-1 and AQP-4 predicting poor prognosis of patients with HICH at 3 months after operation

监测颅内压,颅内压增高与 HICH 的死亡率和预后独立相关^[16]。但是常规颅内压由于数据分析方法不足,记录数据仅局限于平均颅内压,不能反映患者一段时间内颅内压变化。颅内压参数 PRx 反映颅内血管顺应性、颅内代偿能力和脑血流动力学,可预测患者颅内病情变化并提示疾病结局^[17]。颅内压参数 Dicap20 可反映颅内压在一段时间内的波动和持续时间,较常规颅内压可明确显示颅内压增高的幅度,当 Dicap20 较高时,意味着颅内压超过阈值的时间较长^[18]。因此监测颅内压参数有助于了解脑血管病变情况,更科学地判断预后。本研究显示预

后不良组 PRx、MWA 和 Dicap20 均高于预后良好组,其中高 PRx、高 Dicap20 是 HICH 患者预后不良的危险因素。分析原因为 PRx、Dicp20 与血压和脑灌注压密切相关,PRx、Dicp20 升高提示脑血管缺血和闭塞,脑血流量减少,脑实质缺血和坏死,另外 PRx、Dicp20 升高引起血压和脑灌注压波动,增加术后再出血和脑水肿的风险,继而导致预后不良^[18,19]。

caveolin-1 是内皮细胞小穴的主要标志物,在血脑屏障的病理生理中起重要作用,当血脑屏障破坏时,caveolin-1 作为信号转导的介质,与多个信号分子协同形成复合物,调节血脑屏障的通透性^[20]。研究显示在缺血性脑卒中发病过程中,内皮细胞中 caveolin-1 表达可促使广泛的微血栓形成,伴有髓细胞炎性浸润增加和血脑屏障破坏^[21]。本研究发现高水平 caveolin-1 与 HICH 患者预后不良有关。推测可能为:缺氧通过激活内皮细胞中的核呼吸因子 1 上调 caveolin-1 的转录,从而诱导紧密连接蛋白 claudin-5 的内化和自噬降解,导致血脑屏障破坏,加剧神经功能损伤^[22]。

AQP4 是一种在中枢神经系统星形胶质细胞质膜上表达的水运输蛋白,在毗邻脑微血管或星形细胞质膜结构域中聚集,调节血脑屏障的完整性,参与脑水平衡、神经兴奋、神经胶质瘢痕、神经炎症等疾病^[23]。AQP4 作为大脑中最丰富的水通道蛋白,在脑容量稳态和水平衡中起重要作用,对脑出血后脑水肿的形成至关重要,AQP4 在脑出血后 72 小时内表达显著增高,且与脑出血程度密切相关^[24,25]。本研究发现 AQP4 与 HICH 患者预后也存在密切关系,预后不良组血清 AQP-4 水平高于预后良好组,高 AQP-4 是 HICH 患者预后不良的危险因素。分析可能的原因为 AQP4 表达可促使局部炎症,导致血管通透性增加,引起脑水肿形成、血脑屏障损伤和神经元死亡,加剧神经

功能缺损,导致不良预后发生^[26]。

本研究回归分析结果显示低术前 GCS 评分与 HICH 患者预后也存在密切关系,GCS 是意识评估指标,其分值越低表示神经组织损伤越重,意识障碍越重,导致预后越差^[27]。提示临床对于低 GCS 评分患者应警惕术后预后不良的发生。

ROC 分析结果显示联合 PRx、Dicp20 和 caveolin-1、AQP4 预测 HICH 患者术后预后不良的曲线下面积大于以上各指标单独预测,表明联合颅内压参数和血清 caveolin-1、AQP4 预测 HICH 患者术后预后不良具有较高价值。

综上,HICH 术后预后不良患者颅内压参数 PRx、MWA、Dicp20 以及血清 caveolin-1、AQP4 水平明显增高,低术前 GCS 评分、高 PRx、高 Dicp20、高 caveolin-1、高 AQP4 是 HICH 患者术后预后不良的危险因素,联合颅内压参数 PRx、Dicp20 监测和血清 caveolin-1、AQP4 检测有助于预测 HICH 患者术后预后不良的风险。

参考文献(References)

- [1] Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2012, 14(4): 300-306
- [2] Schrag M, Kirshner H. Management of Intracerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(15): 1819-1831
- [3] Weimar C, Kleine-Borgmann J. Epidemiology, Prognosis and Prevention of Non-Traumatic Intracerebral Hemorrhage [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(15): 2193-2196
- [4] Czosnyka M, Czosnyka Z, Smielewski P. Pressure reactivity index: journey through the past 20 years [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(11): 2063-2065
- [5] Lang EW, Kaspruwicz M, Smielewski P, et al. Short pressure reactivity index versus long pressure reactivity index in the management of traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2015, 122(3): 588-594
- [6] Gokani S, Bhatt LK. Caveolin-1: A Promising Therapeutic Target for Diverse Diseases[J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15(5): 701-715
- [7] Li HQ, Li Y, Chen ZX, et al. Electroacupuncture Exerts Neuroprotection through Caveolin-1 Mediated Molecular Pathway in Intracerebral Hemorrhage of Rats [J]. *Neural Plast*, 2016, 19(2016): 7308261
- [8] Verkman AS, Smith AJ, Phuan PW, et al. The aquaporin-4 water channel as a potential drug target in neurological disorders[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(12): 1161-1170
- [9] 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 国家卫生和计划生育委员会脑卒中筛查与防治工程委员会. 自发性脑出血诊断治疗中国多学科专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2015, 24(12): 1319-1323
- [10] Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale[J]. *Lancet*, 1974, 2(7872): 81-84
- [11] 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
- [12] 中华医学会神经外科学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(8): 689-702
- [13] 韩繁龙, 张国来, 吴生贵, 等. 小骨窗与大骨瓣开颅血肿清除术治疗高血压脑出血的疗效分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(33): 6542-6545
- [14] 陈涛. 血肿穿刺引流加脑室外引流治疗基底节区高血压脑出血 90 例[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(17): 86
- [15] Godoy DA, Núñez-Patiño RA, Zorrilla-Vaca A, et al. Intracranial Hypertension After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence and Mortality Rate[J]. *Neurocrit Care*, 2019, 31(1): 176-187
- [16] Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032-2060
- [17] 潘榆春, 薛元峰, 胡红娟, 等. 颅内压及相关参数与老年高血压性脑出血预后的关系研究 [J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(4): 405-407, 412
- [18] Yang Y, Pan Y, Chen C, et al. Clinical Significance of Multiparameter Intracranial Pressure Monitoring in the Prognosis Prediction of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(3): 671
- [19] 赵建华, 朱骏, 瞿准, 等. 术后早期颅内压参数预测高血压性脑出血手术患者预后的价值[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(6): 701-703, 707
- [20] Zhao YL, Song JN, Zhang M. Role of caveolin-1 in the biology of the blood-brain barrier[J]. *Rev Neurosci*, 2014, 25(2): 247-254
- [21] Zhang X, Gong P, Zhao Y, et al. Endothelial caveolin-1 regulates cerebral thrombo-inflammation in acute ischemia/reperfusion injury [J]. *EBioMedicine*, 2022, 9(84): 104275
- [22] Xue Y, Wang X, Wan B, et al. Caveolin-1 accelerates hypoxia-induced endothelial dysfunction in high-altitude cerebral edema[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 160
- [23] Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain[J]. *Physiol Rev*, 2013, 93(4): 1543-1562
- [24] Chu H, Huang C, Ding H, et al. Aquaporin-4 and Cerebrovascular Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1249
- [25] Xu J, Qiu GP, Huang J, et al. Internalization of aquaporin-4 after collagenase-induced intracerebral hemorrhage [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2015, 298(3): 554-561
- [26] 王欣宇, 李兰璐, 孙玉莹, 等. 水通道蛋白 4 在脑出血中的作用[J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25(9): 839-843
- [27] 王国飞, 康眼训, 蔡甜甜, 等. 低 T3 综合征及 GCS 评分与高血压脑出血生存率及再出血的关系研究 [J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(7): 699-704