

# 基于增长混合模型的脑肿瘤患者 开颅术后头痛发展轨迹分析

张新蕊<sup>1</sup>, 孙鹏<sup>2</sup>, 李峰<sup>2</sup>

(1. 山东大学护理与康复学院, 山东 济南 250012; 2. 山东第一医科大学附属肿瘤医院神经外科, 山东 济南 250117)

**摘要:** **目的** 确定接受开颅手术治疗的脑肿瘤患者术后头痛(post-craniotomy headache, PCH)症状的轨迹。**方法** 采用纵向研究设计,对2023年3—6月就诊于山东第一医科大学附属肿瘤医院神经外科确诊为脑肿瘤住院治疗的患者304例,在第7天、第1个月、第3个月使用视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)评估术后头痛症状,确定PCH发生情况,得分越高表示头痛症状越严重。使用潜增长曲线模型以及增长混合模型来确定VAS评分随时间变化及可能的潜在类别。**结果** 304例脑肿瘤患者的VAS评分完成完整的3个月PCH随访,随访测量期间呈下降趋势且发展趋势存在3个不同的类别。加重组和稳定组分别占1.3%、19.0%,缓解组占79.6%。**结论** 脑肿瘤患者开颅术后头痛发展存在个体差异且有3类头痛症状轨迹,了解开颅术后头痛症状的发展轨迹有助于临床对开颅术后头痛进行更科学的调控。

**关键词:** 脑肿瘤; 头痛; 开颅手术; 发展轨迹; 增长混合模型

中图分类号: R739.41

文献标志码: A

## Trajectory analysis of post-craniotomy headache in brain tumor patients based on growth mixture modeling

ZHANG Xinrui<sup>1</sup>, SUN Peng<sup>2</sup>, LI Feng<sup>2</sup>

(1. School of Nursing and Rehabilitation, Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan 250012, Shandong, China;

2. Department of Neurosurgery, Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250117, Shandong, China)

**Abstract:** **Objective** To determine the trajectory of post-craniotomy headache symptoms in patients with brain tumors treated with craniotomy. **Methods** A longitudinal study design was used to assess postoperative headache symptoms using the visual analogue scale (VAS) score at the 7th day, the first month, the third month postoperatively in patients who were diagnosed with brain tumors and hospitalized in the Shandong Cancer Hospital Affiliated to Shandong First Medical University from March to June 2023. The higher VAS scores indicated more severe headache symptoms. Changes in VAS scores over time and possible underlying categories were determined using Latent Growth Curve Models as well as Growth Mixture Modeling. **Results** The VAS scores of 304 patients with brain tumors who completed a complete 3-month follow-up were analyzed and found to be decreased during the three follow-up measurements and the trend existed in three different categories. The plus group and the stable group accounted for 1.3% and 19.0%, and the remission group accounted for 79.6%. **Conclusion** There are individual differences in the development of post-craniotomy headache in patients with brain tumors and there are three types of headache symptom trajectories. Understanding the developmental trajectory of post-craniotomy headache symptoms can help clinics to regulate post-craniotomy headache more scientifically.

**Key words:** Brain tumor; Headache; Craniotomy; Trajectory; Growth mixture modeling

脑肿瘤作为一种威胁人类生命健康的重要疾病,是一种异质性较高的肿瘤<sup>[1]</sup>。由于脑肿瘤患者肿瘤位置的特殊性,头痛是该患者群体中常见的症状。与一般人群相比,脑肿瘤患者的头痛可能涉及多种不同的病理机制<sup>[2-5]</sup>。第三版《头痛疾病的国际分类》(The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition, ICHD-3)将开颅术后头痛(post-craniotomy headache, PCH)定义为未经受其他颅脑损伤并已接受开颅手术后继发的头痛,开颅术后麻醉清醒后7 d内出现<sup>[6]</sup>。开颅手术是大多数脑肿瘤患者治疗过程中不可或缺的治疗手段,不仅能够明确诊断肿瘤的病理类型,为后续治疗提供指导,还具有降低颅内压、缓解部分症状以及延长患者生存期的多重优势。开颅术后可能发生的并发症也不容忽视,其中,在开颅术后颅内压未增高的情况下,部分患者仍报告持续性头痛<sup>[5,7-8]</sup>,导致诸多短期和长期的不良后果。PCH不仅影响术后恢复,引起高血压,增加颅内出血、颅内高压甚至死亡的风险,还可能导致住院时间延长,从而增加医疗费用。PCH对患者出院后的长期日常生活也可能产生显著的负面影响,不仅影响身体恢复,还可能引发心理问题。ICHD-3中PCH的诊断标准为,3个月内头痛消退则为急性PCH,头痛持续时间 $\geq 3$ 个月则为慢性/持续性PCH,且需要排除其他继发性头痛可能的病因(如脑脊液漏、脑积水、颅内出血等)<sup>[6]</sup>。持续存在的慢性PCH并非独立的新症状,而是开颅术后急性PCH未得到妥善解决绵延而来,对患者预后产生重要影响<sup>[9]</sup>,是需要尽早识别干预的并发症<sup>[10]</sup>。目前关于脑肿瘤患者PCH的文献主要为横断面研究,临床PCH管理策略尚不完善<sup>[11]</sup>。由于脑肿瘤患者术后常经历疾病复发,亟需开展更长时间的随访研究,以了解该人群中PCH症状随时间的发展情况和严重程度。因此,本研究拟通过增长混合模型(growth mixture modeling, GMM)确定脑肿瘤患者术后3个月头痛症状的纵向轨迹。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2023年3~6月就诊于山东第一医科大学附属肿瘤医院神经外科确诊为脑肿瘤并住院接受治疗的患者320例,其中男143例,女161例,6~87岁,平均(53.88 $\pm$ 14.72)岁。经过培训的调查者于患

者入院后(T0)采用纸质问卷收集基线资料;于患者进入手术队列后的术后第7天(T1)、术后第1个月(T2)、术后第3个月(T3)通过问卷星系统收集PCH资料,并于T1阶段完善其肿瘤病理性质、手术时长的资料。所有参与者都提供了参与研究的书面知情同意书,研究方案得到了山东大学护理与康复学院伦理委员会审批(2021-R-138)及山东第一医科大学附属肿瘤医院伦理委员会审批(2024004033)。

纳入标准:确诊脑肿瘤并住院首次接受手术治疗;能独立或在研究者帮助下完成问卷;全身无其他器官的严重器质性疾病;知情同意,自愿参加本研究。排除标准:开颅术后8 h内未完全清醒,失语、失明、认知或精神神经障碍,影响评价结果;开颅术后8 h内,颅脑CT异常,出现颅内压异常或严重并发症者;术后病情恶化,一周内再行颅脑手术。

### 1.2 调查工具

采用视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)进行疼痛评分,在入组时至术后3个月进行评估,以确定头痛症状,并提供T1、T2、T3共3次数据。VAS评分是一种使用分为10等份的尺子引导患者通过视觉模拟疼痛感受的自我报告评估工具,该评分标准在临床应用比较广泛,且能较好提示疼痛的严重程度和治疗前后疼痛缓解程度,0表示“完全无痛”,10表示“能够想象到的最剧烈的疼痛”<sup>[12]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 27.0及Mplus 8.3软件进行统计分析。对计量资料进行正态性检验,检验标准为 $\alpha = 0.05$ ,双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。符合正态分布的连续变量采用 $\bar{x} \pm s$ 表示;不符合正态分布的连续变量采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。计数资料采用 $n(\%)$ 进行描述。采用单因素方差分析及Pearson相关分析探讨脑肿瘤患者PCH可能的影响因素。

采用Mplus 8.3软件对PCH随访数据进行建模。首先,采用潜增长曲线模型(latent growth curve models, LGCM),通过假设群体同质的潜在发展轨迹来刻画PCH重复测量间随时间变化的总体发展趋势和个体间发展差异。本研究模型中不加入协变量,故采用无条件线性LGCM、无条件非线性(二次)LGCM和无条件自由估计LGCM模型。该模型定义两个潜变量:①潜截距因子(Intercept),其均值描述平均的初始状态,其方差代表个体在特定时间点的差异,值越大提示个体差异越大;②潜斜率因子

(Slope),其均值表示时间点间的平均增长率,其方差反映个体间发展趋势的差异,值越大提示个体间发展差异趋势越明显<sup>[13-14]</sup>。模型评定指标包括比较拟合指数(comparative fit index, CFI)、非规范拟合指数(Tucker Lewis Index, TLI)、标准化残差平方根(standardized root mean square residual, SRMR)、赤池信息准则(Akaike Information Criteria, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian Information Criteria, BIC)和样本校正的贝叶斯信息准则(sample size-adjusted BIC, aBIC),若 $CFI > 0.90$ 、 $TLI > 0.90$ 、 $SRMR < 0.08$ ,说明模型拟合良好。采用GMM进一步分析脑肿瘤患者PCH可能存在的发展轨迹潜在类别组<sup>[15]</sup>,对脑肿瘤患者PCH症状发展轨迹的模式类别进行识别和划分。信息评价指标包括:①AIC;②BIC;③aBIC,上述指标的数值越小表示模型拟合越好;④熵(Entropy),该指标数值越高,表示分类的精确程度越高。 $Entropy < 0.60$ 相当于超过20%的个体存在分类错误; $Entropy = 0.80$ 时,表明分类准确率超过90%。模型间比较指标:通过Lo-Mendell-Rubin似然比检验(Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio test, LMR)和基于Bootstrap的似然比检验(Bootstrapped likelihood ratio test, BLRT)两个指标,比较K-1个和K个潜在类别模型间的拟合差异。显著水平的LMR和BLRT *P*值,表明K个类别模型优于K-1个类别模型。选取最优模型后,根据贝叶斯后验概率进一步确认分组结果的有效性<sup>[16]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 参与者资料

#### 2.1.1 随访情况

本研究共招募320例脑肿瘤住院患者,根据术后常规复查CT结果显示,304例患者肿瘤切除后占位效应消失;未见显著肿瘤周围水肿;脑组织受压移位缓解;无脑积水形成,提示患者不存在颅内压增高的迹象,入组进一步随访。9例患者被排除,其中,3例术后因手术区不同程度出血出现昏迷7 d内接受二次手术;6例术后发生脑水肿等病情变化出现反应迟钝或表达障碍,均影响本研究PCH的科学评分,剔除。7例患者失访,其中,3例患者随访期内死亡,4例患者家属拒绝配合。最终完成4次问卷调查的脑肿瘤患者共304例,随访率为95%。

#### 2.1.2 人口统计学资料

纳入研究的参与者( $n = 304$ ),6~81岁,平均53.88岁,其中男143例(47.0%),女161例(53.0%);未婚者19例(6.2%),已婚者279例(91.8%),离异和其他各有4例(1.3%)、2例(0.7%);无子女者23例(7.6%),有子女者281例(92.4%);吸烟者47例(15.5%),饮酒者35例(11.5%),无吸烟、饮酒史者分别为257例(84.5%)、269例(88.5%);小学及以下者156例(51.3%),中学者121例(39.8%),大学及以上者27例(8.9%)。

#### 2.1.3 临床资料

本研究纳入的304例脑肿瘤患者中,原发性脑肿瘤128例(42.1%),原发性恶性脑肿瘤117例(38.5%),继发性恶性脑转移患者59例(19.4%),均无抗精神药物使用情况。手术时长范围为1~14 h,平均 $(4.02 \pm 2.01)$  h。

### 2.2 PCH发生情况

入院时VAS测量值为 $3.84 \pm 3.16$ ,3个随访时间点T1、T2、T3的测量值分别为 $3.63 \pm 2.40$ 、 $1.69 \pm 1.69$ 、 $1.33 \pm 1.72$ 。PCH定义为开颅术后7 d内发生的头痛,本研究PCH发生率95.7%(291/304),其中原发性脑肿瘤患者PCH患者发生率96.9%(124/128);原发性恶性PCH发生率93.2%(109/117);继发转移PCH发生率98.3%(58/59)。

### 2.3 PCH影响因素

单因素方差分析原发性、原发性恶性和继发转移3种不同肿瘤性质间PCH的差异,结果发现不同肿瘤性质之间的PCH差异无统计学意义( $F = 0.755$ ,  $P = 0.471$ );Pearson相关分析术前VAS评分和手术时长与PCH的关系,结果发现脑肿瘤患者PCH评分与术前VAS评分呈正相关( $r = 0.174$ ,  $P < 0.05$ ),与手术时长之间的关系无统计学意义( $r = -0.065$ ,  $P > 0.05$ )。

### 2.4 VAS评分发展轨迹建模

#### 2.4.1 VAS评分的LGCM建模

拟合LGCM,对脑肿瘤患者PCH进行分析,初步了解其大致变化趋势。无条件线性估计模型和无条件自由估计模型参数估计结果见表1,结果显示自由估计的CFI/TLI均 $> 0.95$ , $SRMR < 0.08$ ,模型拟合良好。脑肿瘤患者PCH随访初始水平为3.628,随访测量期间呈下降趋势(斜率因子均值 $= -1.941$ ,  $P < 0.001$ ),另外,脑肿瘤患者PCH得分的潜截距因

子和潜斜率因子的方差估计分别为 3.136、3.578 增长速度上存在个体差异,见表 2。  
( $P$  均 $<0.001$ ),表明脑肿瘤患者 PCH 在初始水平及

表 1 PCH 的 LGCM 参数估计表

Table 1 LGCM parameter estimation table of FCH

模型	$\chi^2$	df	$P$	AIC	BIC	aBIC	RMSEA	CFI	TLI	SRMR
线性估计	82.355	1	$<0.001$	3 503.850	3 533.586	3 508.214	$<0.001$	0.772	0.316	0.187
自由估计	359.869	3	$<0.001$	3 423.494	3 456.948	3 428.404	$<0.001$	1.000	1.000	$<0.001$

注:无条件非线性(二次)潜增长曲线模型均无法收敛。

表 2 无条件自由估计 LGCM 潜变量表

Table 2 Unconditional free estimation LGCM creep scale

潜变量	项目	估计值	$P$
潜截距因子	均值	3.628	$<0.001$
	方差	3.136	$<0.001$
潜斜率因子	均值	-1.941	$<0.001$
	方差	3.578	$<0.001$

注:无条件非线性(二次)潜增长曲线模型均无法收敛。

表 3 PCH GMM 参数估计表

Table 3 GMM parameter estimation table of PCH

类别	AIC	BIC	aBIC	Entropy	LMR	BLRT	类别概率
1	3 503.850	3 533.586	3 508.214	—	—	—	1
2	3 423.427	3 464.314	3 429.428	0.920	0.053	$<0.001$	0.111/0.889
3	3 370.701	3 422.739	3 378.339	0.916	0.005	$<0.001$	0.794/0.013/0.193
4	3 324.178	3 387.367	3 333.452	0.943	0.022	$<0.001$	0.233/0.105/0.013/0.650
5	3 307.959	3 382.299	3 318.869	0.943	0.293	$<0.001$	0.231/0.019/0.090/0.013/0.646

模型运行结果显示:当潜在类别数量从 1 增加至 5 类的过程中, AIC、BIC 和 aBIC 指数均随着模型类别增加而逐渐下降,且当抽取 5 类别模型时值最小,但 5 类和 2 类模型类别的 LMR 均未达到显著水平( $P>0.05$ ),模型不合。本研究中的 Entropy 均大于 0.80,说明模型分类精确度高,且 3 类和 4 类模型类别相差不大。综合分析以上拟合指标以及对临床模型应用简约性的考虑,认为本研究选取 3 类别模型结果优于其他类别模型,类别概率分别为 0.794/0.013/0.193。

根据模型运行结果,本研究确定 3 个潜在类别为最优模型。进一步根据后验类别概率的值判断个体归属于某一类别的概率大小,由表 4 可知 3 个潜

表 4 三个潜在类别最大可能被试(列)的平均归属概率(行)  
Table 4 The average belonging probability (row) of the maximum possible subjects (column) of the three potential categories

类别	1	2	3
1	0.968	0.000	0.032
2	0.000	1.000	0.000
3	0.058	0.001	0.942

## 2.4.2 VAS 评分的 GMM 建模

基于 LGCM 模型分析结果,脑肿瘤患者 PCH 的初始水平及变化速度均存在个体差异,因此拟合 GMM 进一步探索脑肿瘤患者 PCH 发展轨迹的潜在类别组,依次抽取 1 至 5 个类别,根据拟合结果选取本研究最优拟合模型,GMM 拟合指数见表 3。

在类别被归属于每个潜在类别的概率分别为 96.8%、100%、94.2%,均大于潜在类别平均概率 $>70\%$ 的可接受标准。

脑肿瘤患者 PCH 得分拟合 GMM 模型轨迹图上有 3 条彩色线为各潜在类别脑肿瘤患者 PCH 的估计均值,见图 1。其中,Class 1 的截距和斜率因子的均值分别为 6.914 ( $P<0.001$ )、1.127 ( $P<0.001$ ),均大于 0,表明其初始水平高,发展呈较明显的增长趋势,命名为“加重组”,占 1.3%;Class 2 的截距和斜率因子的均值分别为 3.616 ( $P<0.001$ )、0.031 ( $P>0.05$ ),初始水平大于 0 但小于 Class1 组,斜率因子大于 0,但无统计学意义 ( $P>0.05$ ),表明其初始水平较高,上升趋势不明显,命名为“稳定组”,占 19.0%;Class 3 的截距因子为 2.368 ( $P<0.001$ ),大于 0,表明其初始水平较高,而斜率因子的均值为 -0.793 ( $P<0.001$ ) 小于 0,表明其发展呈缓慢下降趋势,命名为“缓解组”,占 79.6%。

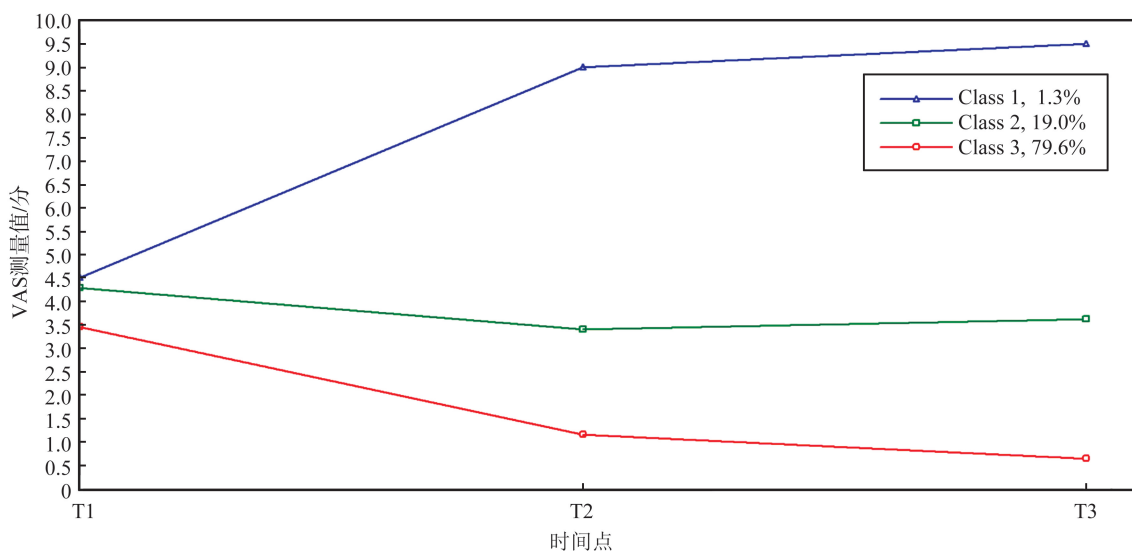


图1 三潜在类别 GMM 增长趋势图

Figure 1 Three potential Class GMM growth trend chart

### 3 讨论

PCH 是脑肿瘤患者常见的症状,影响身体、社会和心理功能<sup>[17-19]</sup>。对于脑肿瘤患者人群中 PCH 症状的研究通常侧重于通过横断面研究评估其患病率,本研究采用轨迹分析方法探究脑肿瘤患者 PCH 症状随着时间发生变化的轨迹,其优势在于动态随访 PCH 症状 3 个月。

本研究结果显示,脑肿瘤患者 PCH 发生率为 95.7%,在随访测量期间呈下降趋势。研究表明,术后急性头痛的管理控制不完善,会导致持续的慢性头痛<sup>[19]</sup>,影响患者长期生活质量<sup>[20-21]</sup>。结合脑肿瘤 PCH 的高发生率,提示在临床工作中及时早期干预调控术后头痛的重要性。国外有研究对 79 例脑动脉瘤接受手术的患者进行了术后的随访,报告 PCH 发生率 40%,其中急性 PCH 发生率 10.7%,慢性 PCH 发生率 29.3%<sup>[22]</sup>。目前尚未发现有国内研究针对脑肿瘤患者 PCH 发展趋势的研究,可能是由于肿瘤压迫解除后患者头痛可能减轻的观点<sup>[3-4, 23-26]</sup>导致 PCH 的临床关注度较低。本研究 Pearson 相关分析的结果显示术前 VAS 评分与脑肿瘤患者 PCH 评分呈正相关关系,表明术前报告头痛的患者术后更容易经受头痛的困扰,提示临床需要提高对患者术后头痛的关注度。

根据 LGCM 模型拟合结果,脑肿瘤患者 PCH 在初始水平及增长速度上存在显著的个体差异。在 LGCM 模型中假设群体同质,但实际群体可能存在异质性。GMM 模型允许发展轨迹类别组内个体变

异的存在,考虑到了群体异质性的问题。因此,本研究进一步采用 GMM 模型对脑肿瘤患者 PCH 评分进行拟合,最终确定了 3 种潜类别的 PCH 发展轨迹,其中加重组虽然比例最低,但加重组的存在,提示临床脑肿瘤患者有术后头痛不缓解反而加重的情况,提示临床 PCH 管理的重要性。本研究在一定程度上弥补了脑肿瘤 PCH 发展轨迹研究空白,为后续进一步深化对脑肿瘤患者 PCH 的研究提供借鉴。

本研究存在局限性:①VAS 的自我报告存在一定的限制,可能存在应答偏倚;②参与者在随访过程中存在丢失,这可能是由于研究群体的特殊性以及该病种随访时间相对较长造成的;③本研究仅在一家医院开展,缺乏较强的结果外推性,未来需要进行更多具有代表性的大样本、多中心的深入研究。

总之,本研究确定了脑肿瘤患者 PCH 的发展轨迹可划分为 3 个异质性类别:加重组、稳定组和缓解组。需要进行更多的研究,以改善对加重组和稳定组患者的筛查和及时治疗。通过准确识别患者的 PCH 发展轨迹,筛查相关的危险因素,有助于脑肿瘤患者 PCH 的早期诊断。将这些轨迹应用于临床实践,对改善脑肿瘤患者的预后、优化治疗策略和提升总体护理质量具有重要意义。

### 参考文献:

- [1] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011 [J]. Neuro Oncol, 2014, 16(Suppl 4): iv1-iv63.
- [2] Shibata Y, Hatayama T, Matsuda M, et al. Epidemiology

- of post-suboccipital craniotomy headache; a multicentre retrospective study[J]. *J Perioper Pract*, 2023, 33(7/8): 233-238.
- [3] Palmieri A, Valentinis L, Zanchin G. Update on headache and brain tumors[J]. *Cephalalgia*, 2021, 41(4): 431-437.
- [4] Hadidchi S, Surento W, Lerner A, et al. Headache and brain tumor [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2019, 29(2): 291-300.
- [5] Lutman B, Bloom J, Nussenblatt B, et al. A contemporary perspective on the management of post-craniotomy headache and pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2018, 22(10): 69.
- [6] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders, 3rd edition[J]. *Cephalalgia*, 2018, 38(1): 1-211.
- [7] Fiore G, Porto E, Pluderi M, et al. Prevention of post-operative pain after elective brain surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicina*, 2023, 59(5): 831.
- [8] Kim TK, Yoon JR, Kim YS, et al. Pneumocephalus and headache following craniotomy during the immediate post-operative period[J]. *BMC Surg*, 2022, 22(1): 252.
- [9] Santos CMT, Pereira CU, Chaves PHS, et al. Options to manage postcraniotomy acute pain in neurosurgery: no protocol available[J]. *Br J Neurosurg*, 2021, 35(1): 84-91.
- [10] Leslie K, Troedel S, Irwin K, et al. Quality of recovery from anesthesia in neurosurgical patients[J]. *Anesthesiology*, 2003, 99(5): 1158-1165.
- [11] 张雪梅, 侯春梅, 王会文, 等. 神经外科开颅术后患者疼痛及控制状况的调查 [J]. *中华现代护理杂志*, 2012, 18(29): 3517-3519.  
ZHANG Xuemei, HOU Chunmei, WANG Huiwen, et al. Investigation of postoperative pain and analgesia of patients after craniotomy [J]. *Chinese Journal of Modern Nursing*, 2012, 18(29): 3517-3519.
- [12] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识 (2020 版) [J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 16(3): 177-187.
- [13] 温忠麟, 侯杰泰, 马什赫伯特. 结构方程模型检验: 拟合指数与卡方准则 [J]. *心理学报*, 2004, 36(2): 186-194.  
WEN Zhonglin, HAU KitTai, Herbert W. Structural equation model testing: cutoff criteria for goodness of fit indices and Chi-square test [J]. *Acta Psychologica Sinica*, 2004, 36(2): 186-194.
- [14] Yuan KH, Zhang ZY, Deng LF. Fit indices for mean structures with growth curve models [J]. *Psychol Methods*, 2019, 24(1): 36-53.
- [15] 王孟成, 毕向阳, 叶浩生. 增长混合模型: 分析不同类别个体发展趋势 [J]. *社会学研究*, 2014, 29(4): 220-241, 246.  
WANG Mengcheng, BI Xiangyang, YE Haosheng. Growth Mixture Modeling; a method for describing specific class growth trajectory [J]. *Sociological Studies*, 2014, 29(4): 220-241, 246.
- [16] Berlin KS, Parra GR, Williams NA. An introduction to latent variable mixture modeling (part 2): longitudinal latent class growth analysis and growth mixture models [J]. *J Pediatr Psychol*, 2014, 39(2): 188-203.
- [17] Yang X, Ma J, Li K, et al. A comparison of effects of scalp nerve block and local anesthetic infiltration on inflammatory response, hemodynamic response, and post-operative pain in patients undergoing craniotomy for cerebral aneurysms; a randomized controlled trial [J]. *BMC Anesthesiol*, 2019, 19(1): 91.
- [18] Viderman D, Brotfain E, Bilotta F, et al. Risk factors and mechanisms of postoperative delirium after intracranial neurosurgical procedures [J]. *Asian J Anesthesiol*, 2020, 58(1): 5-13.
- [19] Rocha-Filho PAS. Post-craniotomy headache: a clinical view with a focus on the persistent form [J]. *Headache*, 2015, 55(5): 733-738.
- [20] Ji YB, Bo CL, Xue XJ, et al. Association of inflammatory cytokines with the symptom cluster of pain, fatigue, depression, and sleep disturbance in Chinese patients with cancer [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2017, 54(6): 843-852.
- [21] Stec NE, Walbert T. Neuro-oncology and supportive care: the role of the neurologist [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(2): 939-950.
- [22] Rocha-Filho PAS, Gherpelli JLD, de Siqueira JTT, et al. Post-craniotomy headache: characteristics, behaviour and effect on quality of life in patients operated for treatment of supratentorial intracranial aneurysms [J]. *Cephalalgia*, 2008, 28(1): 41-48.
- [23] Hassouneh B, Centofanti JE, Reddy K. Pain management in post-craniotomy patients: a survey of Canadian neurosurgeons [J]. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38(3): 456-460.
- [24] Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition [J]. *J Headache Pain*, 2019, 20(1): 117.
- [25] Iturri F, Valencia L, Honorato C, et al. Narrative review of acute post-craniotomy pain. Concept and strategies for prevention and treatment of pain [J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*, 2020, 67(2): 90-98.
- [26] Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine [J]. *Headache*, 2007, 47(7): 1050-1055.