

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.15.015  
文章编号: 1005-8982 (2022) 15-0085-06

临床研究·论著

## 脑出血患者脑脊液中蛋白激酶R样内质网激酶水平检测及临床意义\*

王静静, 张斌, 迟红梅, 张仲远

(青岛市中医医院 检验科, 山东 青岛 266033)

**摘要: 目的** 探讨脑出血患者脑脊液中蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)水平检测的意义。**方法** 选取2019年3月—2021年5月青岛市中医医院收治的121例脑出血患者为研究对象。自患者入院治疗后随访6个月, 收集患者基本资料。检测不同病情严重程度脑出血患者的PERK水平, 采用多因素Logistic回归模型分析影响脑出血患者预后的因素; 绘制ROC曲线分析脑脊液中PERK水平预测脑出血患者预后的价值。**结果** 重度病情组的PERK水平高于轻度与中度病情组( $P < 0.05$ ), 中度病情组的PERK水平高于轻度病情组( $P < 0.05$ )。121例患者随访期间预后不良30例, 剩余91例预后良好。多因素Logistic回归模型分析显示美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分[OR=7.294(95% CI: 3.00, 17.73)]、格拉斯哥昏迷评分(GCS)[OR=5.217(95% CI: 2.15, 12.68)]、颅内压[OR=4.943(95% CI: 2.03, 12.01)]、PERK[OR=4.536(95% CI: 1.87, 11.02)]是影响脑出血患者预后的危险因素( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示, 脑脊液中PERK水平预测脑出血患者预后的敏感性为76.67%(95% CI: 0.573, 0.894), 特异性为80.22%(95% CI: 0.703, 0.876), AUC为0.772(95% CI: 0.660, 0.884)。**结论** 脑出血患者脑脊液中PERK水平不仅与患者病情有关, 也与患者预后有关, PERK预测脑出血患者预后效能良好。

**关键词:** 脑出血; 脑脊液; 蛋白激酶R样内质网激酶; 病情; 预后

**中图分类号:** R743

**文献标识码:** A

## Detection and clinical significance of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase in cerebrospinal fluid of patients with cerebral hemorrhage\*

Jing-jing Wang, Bin Zhang, Hong-mei Chi, Zhong-yuan Zhang

(Department of Laboratory Medicine, Qingdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Qingdao, Shandong 266033, China)

**Abstract: Objective** To investigate the significance of r-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with cerebral hemorrhage. **Methods** From March 2019 to May 2021, 121 patients with intracerebral hemorrhage admitted to our hospital were selected as the study subjects, and they were followed up for 6 months after admission. Basic data of patients were collected. PERK levels of patients with intracerebral hemorrhage of different severity were analyzed. Factors influencing the prognosis of patients with intracerebral hemorrhage were analyzed. The prognostic value of PERK levels in cerebrospinal fluid was analyzed. **Results** The PERK level of the severe patients was higher than the mild and moderate patients ( $P < 0.05$ ), and the PERK level of the moderate patients was higher than the mild patients ( $P < 0.05$ ). 30 had poor prognosis during follow-up, and 91 had good prognosis of the 121 patients. Logistic multivariate regression analysis showed that

收稿日期: 2022-03-11

\* 基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(No:ZR202103030420)

[通信作者] 张仲远, E-mail: M18615586503@163.com; Tel: 15905327732

national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score [ $\hat{OR} = 7.294$  (95% CI: 3.00, 17.73)], Glasgow Coma Score (GCS) [ $\hat{OR} = 5.217$  (95% CI: 2.15, 12.68)], intracranial pressure [ $\hat{OR} = 4.943$  (95% CI: 2.03, 12.01)], and PERK [ $\hat{OR} = 4.536$  (95% CI: 1.87, 11.02)] levels were prognostic risk factors in patients with CEREBRAL hemorrhage ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that PERK in CSF had a sensitivity of 76.67% (95% CI: 0.573, 0.894), a specificity of 80.22% (95% CI: 0.703, 0.876), and an AUC of 0.772 (95% CI: 0.660, 0.884). **Conclusion** The level of PERK in cerebrospinal fluid of patients with intra cerebral hemorrhage is not only related to the patient's condition, but also the patient's prognosis. PERK is a good predictor of the prognosis of patients with intracerebral hemorrhage.

**Keywords:** cerebral hemorrhage; cerebrospinal fluid; PERK kinase; illness; prognosis

脑出血的年发病率为12~15/10万,且多为急症。急性脑出血是脑卒中的一种亚型,占脑卒中总数的10%~30%左右<sup>[1-2]</sup>。目前临床常见的脑出血类型为原发性脑出血,80%以上为高血压性脑出血<sup>[3]</sup>。脑出血发病后血液停滞在脑组织内造成血肿,并可诱导患者出现头痛、喷射性呕吐、语言障碍、肢体瘫痪,病情严重者可出现意识丧失或死亡<sup>[4]</sup>。因此,早期评估脑出血患者的预后情况,指导临床开展医疗急救、制订预防管理措施,对降低脑出血患者的致残率和病死率意义重大。目前国内外研究<sup>[5-6]</sup>多根据脑出血患者的美国国立卫生研究院卒中量表评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)、实验室血液炎症因子<sup>[7]</sup>等评估其病情及预后,但准确性有限。临床迫切需求更多安全、高效、客观预警脑出血患者病情及预后的生化标志物。

有研究<sup>[7]</sup>指出细胞凋亡是脑出血发生、发展过程中的主要病理机制,持续过度内质网应激可造成相关细胞凋亡,与心脑血管疾病、神经系统病变等关系密切,是影响脑出血患者预后的重要因素。蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like ER kinase, PERK)是位于内质网膜上的应激反应I型跨膜蛋白,PERK可通过磷酸化真核细胞起始因子2 $\alpha$ 抑制细胞蛋白质合成,活化转录因子,介导同源基因表达,参与细胞凋亡及细胞整合应激反应,影响脑损伤的发生、转归。基于前人研究基础,笔者推测脑出血患者脑脊液中PERK水平与其病情及预后存在一定联系,但目前尚缺乏研究报道。鉴于此,本研究探讨脑出血患者脑脊液中PERK水平与其病情、预后的关系及预警效能,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2019年3月—2021年5月青岛市中医医院收治的121例脑出血患者为研究对象。其中,男性65例,女性56例;年龄24~78岁,平均(57.02 $\pm$ 8.69)岁。本研究经医院医学伦理委员会审批通过。

纳入标准:①符合《中国脑出血诊治指南(2019)》<sup>[8]</sup>的急性脑出血诊断标准;②年龄>18岁;③经头颅CT或MRI检查明确诊断且颅骨完整;④首次脑出血;⑤患者或家属知情同意并自愿签署知情同意书。排除标准:①伤前伴有脑积水、慢性颅内血肿、颅内器质性病变;②既往有头部外伤史、颅脑手术史;③血管畸形/动脉瘤破裂所致急性出血,继发性肿瘤/外伤的脑出血;④伴有恶性肿瘤、重要脏器功能严重障碍或其他脑血管疾病;⑤伴有免疫缺陷、传染性疾病、凝血功能障碍;⑥妊娠或哺乳者;⑦入院3d内死亡;⑧医患沟通障碍者、失访者;⑨近1个月内使用过抗凝药物。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方案** 参照《中国脑出血诊治指南(2019)》<sup>[8]</sup>,给予所有患者微创血肿穿刺引流术,术后给予抗感染、维持水电解质平衡、利尿、改善脑血循环、神经保护等常规综合治疗。

**1.2.2 观察指标** 收集所有患者的基本资料及生化指标,包括性别、年龄、体质量指数、基础疾病、吸烟史、饮酒史、脑梗死病史,术前血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素、血肌酐、血尿酸、血钾、血钠、凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、血小板(PLT)、血红蛋白、白

蛋白、国际标准化比值(INR)、发病至手术时间、NIHSS<sup>[9]</sup>评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)<sup>[10]</sup>、出血部位、出血量、破入脑室、合并脑疝、颅内压、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、血清 CXC 趋化因子配体 12(CXC Chemokine Ligand 12, CXCL12)、细胞角蛋白 18 裂解片段(caspase-cleaved Cytokeratin 18, CCCK-18)、乳酸、脑脊液 PERK 水平,以及术后并发症情况。

**1.2.3 酶联免疫吸附试验测定脑脊液 PERK 水平** 患者脑室引流后获取脑脊液标本 5 mL, 离心收集上清液,采用酶联免疫吸附试验测定脑脊液 PERK 水平,试剂盒购自美国 BD 公司。

**1.2.4 病情严重程度判断标准** 根据患者入院时 NIHSS<sup>[9]</sup>评分评估病情严重程度,将其分为轻度病情组(IHSS 评分 $\leq 5$ 分)、中度病情组(5分 $<$ NIHSS 评分 $< 20$ 分)、重度病情组(NIHSS 评分 $\geq 20$ 分)。

**1.2.5 预后判断标准** 患者自入院起随访 6 个月,采用格拉斯哥预后评分(GOS)<sup>[11]</sup>评价预后情况。随访结束时 GOS 为 4~5 分(4分:轻度残疾,5分:恢复良好)纳入预后良好组, GOS 为 1~3 分(1分:死亡,2分:植物生存,3分:重度残疾)纳入预后不良组。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用  $t$  检验或方差分析,两两比较用 LSD- $t$  法;计数资料以构成比或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;绘制 ROC 曲线;影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同病情严重程度组脑出血患者的 PERK 水平比较

121 例患者中,轻度病情组患者 20 例(16.53%),中度病情组患者 73 例(60.33%),重度病情组患者 28 例(23.14%)。

轻度、中度和重度病情组患者 PERK 水平分别为(89.96 $\pm$ 15.03) ng/mL、(125.64 $\pm$ 20.14) ng/mL、(168.25 $\pm$ 26.47) ng/mL,3 组比较,经方差分析,差异有统计学意义( $F=83.764, P=0.000$ );进一步两两比较,重度病情组 PERK 水平高于轻度和中度病

情组( $P < 0.05$ ),中度病情组 PERK 水平高于轻度病情组( $P < 0.05$ )。

### 2.2 脑出血患者预后情况

121 例患者随访期间预后不良 30 例(24.79%),其中 2 例死亡、3 例植物生存、25 例重度残疾;剩余 91 例(75.21%)预后良好,其中 29 例轻度残疾,62 例恢复良好。

### 2.3 预后不良组和预后良好组的临床资料比较

预后不良组和预后良好组的性别、年龄、体质指数、基础疾病、吸烟史、饮酒史、脑梗死病史、ALT、AST、总胆红素、血肌酐、血尿酸、血钾、血钠、PT、TT、APTT、PLT、血红蛋白、白蛋白、INR、发病至手术时间、出血部位、合并脑疝占比、CXCL12、CCCK-18、乳酸、术后并发症占比比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );预后不良组和预后良好组的 NIHSS 评分、GCS 评分、出血量、破入脑室占比、颅内压、NGF、PERK 比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),预后不良组的 NIHSS 评分、出血量、破入脑室占比、颅内压、NGF、PERK 均高于预后良好组,预后不良组的 GCS 评分低于预后良好组。见表 1。

### 2.4 影响脑出血患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以脑出血患者预后为因变量(预后良好=0,预后不良=1),以 NIHSS 评分、GCS 评分、出血量、破入脑室、颅内压、NGF 水平、PERK 水平为自变量(赋值为原始数值),纳入多因素 Logistic 回归模型,结果显示:NIHSS 评分[ $\hat{O}R=7.294$  (95% CI: 3.00, 17.73)],GCS 评分[ $\hat{O}R=5.217$  (95% CI: 2.15, 12.68)],颅内压[ $\hat{O}R=4.943$  (95% CI: 2.03, 12.01)],PERK 水平[ $\hat{O}R=4.536$  (95% CI: 1.87, 11.02)]是影响脑出血患者预后的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.5 脑脊液 PERK 水平对脑出血患者预后的预测效能

ROC 曲线分析结果显示,脑脊液 PERK 水平的最佳截断值为 140.26 ng/mL 时,预测脑出血患者预后的敏感性为 76.67% (95% CI: 0.573, 0.894),特异性为 80.22% (95% CI: 0.703, 0.876),AUC 为 0.772 (95% CI: 0.660, 0.884)。见图 1。

表 1 预后不良组和预后良好组的临床资料比较

组别	n	男性	年龄 ≥ 60 岁	体质量指数 ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	基础疾病 例(%)			
		例(%)	例(%)	例(%)	高血压	糖尿病	高脂血症	冠心病
预后不良组	30	20(66.67)	24(80.00)	7(23.33)	27(90.00)	10(33.33)	11(36.67)	8(26.67)
预后良好组	91	45(49.45)	56(61.54)	16(17.58)	85(93.41)	25(27.47)	28(30.77)	22(24.18)
χ <sup>2</sup> /t 值		2.690	3.432	0.485	0.380	0.377	0.359	0.075
P 值		0.101	0.064	0.486	0.537	0.539	0.549	0.784

组别	吸烟史 例(%)	饮酒史 例(%)	脑梗死病史 例(%)	ALT/(u/L, x̄ ± s)	AST/(u/L, x̄ ± s)	总胆红素/(mmol/L, x̄ ± s)	血肌酐/(μmol/L, x̄ ± s)
预后不良组	10(33.33)	7(23.33)	4(13.33)	34.35 ± 4.12	37.50 ± 3.84	17.23 ± 2.02	83.46 ± 12.31
预后良好组	23(25.27)	17(18.68)	9(9.89)	32.73 ± 4.01	36.12 ± 3.67	16.68 ± 2.11	80.05 ± 11.22
χ <sup>2</sup> /t 值	0.739	0.307	0.279	1.906	1.766	1.251	1.409
P 值	0.390	0.579	0.597	0.059	0.080	0.213	0.161

组别	尿酸/(μmol/L, x̄ ± s)	血钾/(mmol/L, x̄ ± s)	血钠/(mmol/L, x̄ ± s)	PT/(s, x̄ ± s)	TT/(s, x̄ ± s)	APTT/(s, x̄ ± s)	PLT/(× 10 <sup>9</sup> /L, x̄ ± s)
预后不良组	314.23 ± 32.87	3.79 ± 0.53	143.60 ± 17.24	12.06 ± 1.71	12.01 ± 2.02	30.02 ± 3.29	112.85 ± 13.16
预后良好组	305.47 ± 30.53	3.70 ± 0.57	139.96 ± 16.52	11.53 ± 1.68	11.18 ± 2.05	29.43 ± 3.06	118.09 ± 12.47
χ <sup>2</sup> /t 值	1.337	0.763	1.035	1.492	1.930	0.899	1.969
P 值	0.184	0.447	0.303	0.138	0.056	0.371	0.051

组别	血红蛋白/(g/L, x̄ ± s)	白蛋白/(g/L, x̄ ± s)	INR (x̄ ± s)	发病至手术时间/(h, x̄ ± s)	NIHSS 评分 (x̄ ± s)	GCS 评分 (x̄ ± s)
预后不良组	108.26 ± 11.47	32.97 ± 4.21	1.40 ± 0.22	4.59 ± 0.74	15.91 ± 2.34	10.21 ± 1.65
预后良好组	110.35 ± 12.56	33.42 ± 4.39	1.37 ± 0.20	4.36 ± 0.71	11.58 ± 2.12	12.62 ± 2.09
χ <sup>2</sup> /t 值	0.807	0.492	0.698	1.523	9.453	5.747
P 值	0.421	0.624	0.488	0.130	0.000	0.000

组别	出血部位 例(%)			出血量/(mL, x̄ ± s)	破入脑室 例(%)	合并脑疝 例(%)	颅内压/(mmHg, x̄ ± s)
	基底节区	丘脑	脑叶				
预后不良组	14(46.67)	12(40.00)	4(13.33)	56.98 ± 9.87	10(33.33)	3(10.00)	22.05 ± 3.24
预后良好组	50(54.95)	35(38.46)	6(6.59)	40.36 ± 7.21	14(15.28)	7(7.69)	17.82 ± 2.87
χ <sup>2</sup> /t 值		1.546		9.942	4.571	0.158	6.778
P 值		0.462		0.000	0.033	0.691	0.000

组别	NGF/(μg/mL, x̄ ± s)	CXCL12/(ng/mL, x̄ ± s)	CCCK-18/(u/L, x̄ ± s)	乳酸/(mmol/L, x̄ ± s)	PERK/(ng/mL, x̄ ± s)	术后并发症 例(%)
预后不良组	12.63 ± 2.01	19.26 ± 4.01	252.74 ± 31.59	4.23 ± 0.71	175.89 ± 25.64	9(30.00)
预后良好组	9.87 ± 1.61	17.95 ± 2.96	241.64 ± 26.98	3.98 ± 0.63	114.34 ± 18.47	15(16.48)
χ <sup>2</sup> /t 值	7.639	1.916	1.871	1.826	14.296	2.592
P 值	0.000	0.058	0.064	0.070	0.000	0.107

表 2 影响脑出血患者预后的 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S <sub>b</sub>	Wald χ <sup>2</sup>	P 值	OR̂	95% CI	
						下限	上限
NIHSS 评分	1.987	0.456	18.987	0.000	7.294	3.00	17.73
GCS 评分	1.652	0.398	17.229	0.000	5.217	2.15	12.68
颅内压	1.598	0.285	31.439	0.000	4.943	2.03	12.01
PERK	1.512	0.241	39.631	0.000	4.536	1.87	11.02

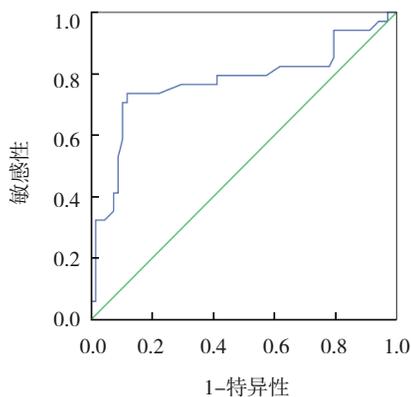


图1 脑脊液 PERK 水平预测脑出血患者预后的 ROC 曲线

### 3 讨论

目前临床对于脑出血患者的治疗仍较棘手, 其致残率、病死率仍居高不下<sup>[12]</sup>。脑出血病理过程较为复杂, 可破坏脑组织, 并通过多种分子机制造成继发损害, 导致患者脑病理及生理学变化, 且炎症反应可加剧神经变性, 使病情加重。如何早期准确评估脑出血患者预后情况, 尽早给予高效防治措施, 是控制脑出血患者病情进展、改善预后的重要基础。

已有研究显示<sup>[13]</sup>神经元中持续的内质网应激与创伤性脑损伤后炎症细胞激活、神经损伤关系密切, PERK 是转导内质网应激信号的主要蛋白激酶, 磷酸化酶通过去磷酸化可抑制 PERK 活性, 其介导的调控信号途径在脑损伤病理过程中具有关键作用。目前关于 PERK 与脑损伤的关系的探讨主要集中于动物实验, 关于脑出血患者脑脊液 PERK 水平与其病情、预后存在的特定关联尚缺乏相关研究报道。

本研究显示, 重度病情组 PERK 水平高于轻度与中度病情组, 中度病情组 PERK 水平高于轻度病情组, 提示脑出血患者脑脊液中 PERK 水平与其病情有关, 病情严重的脑出血患者脑脊液中 PERK 水平较高。121 例脑出血患者随访期间 30 例 (24.79%) 预后不良, 说明脑出血患者预后不良风险较高。车鹏等<sup>[14]</sup>回顾性分析 128 例脑出血患者的资料, 发现 32 例 (25.00%) 患者预后不良, 与本研究的脑出血患者预后不良发生率接近。

本研究多因素 Logistic 回归分析显示 NIHSS 评分、GCS 评分、颅内压、PERK 水平是影响脑出血患者预后的危险因素, 提示并印证脑出血患者脑

脊液中 PERK 水平与其预后有关。人体细胞主要在内质网合成蛋白、存储钙, 脑组织在出血、氧化应激、感染、钙离子稳态失衡等损伤下, 内质网未折叠蛋白质异常增多, 内质网处理功能负荷时, 细胞会激活有关信号级联反应以促进内质网蛋白质折叠环境恢复, 即内质网应激, 内质网应激可介导细胞凋亡, 是死亡受体活化、线粒体损伤致细胞凋亡外的新的细胞凋亡途径, 适度内质网应激有助于保障细胞内钙、蛋白质加工等生理功能稳态正常, 从而促使细胞耐受应激刺激功能增强, 脑脊液中 PERK 水平反映脑出血患者过渡内质网应激, 可触发内质网相关性细胞凋亡, 造成细胞损伤, 加重脑出血患者病情, 影响其神经功能, 不利于预后。ZHU 等<sup>[15]</sup>研究显示, PERK 或 PERK 磷酸化的激活介导了损伤后占主导地位的未折叠蛋白反应信号通路, 通过调整小胶质细胞中的 PERK 信号传导可调节内质网应激自噬轴, 从而减轻缺血性卒中后有害的小胶质细胞活化和神经元损伤。SEN 等<sup>[16]</sup>研究指出, 神经元内质网应激诱导的主要特征是 PERK 磷酸化增加, PERK 磷酸化增加可导致神经元-膜蛋白干扰素基因刺激因子非典型激活, 导致过量干扰素  $\beta$  释放信号通路激活, 大量激活小胶质细胞, 促进 T 细胞浸润, 诱导神经炎症反应就、脑白质损伤。本研究 ROC 曲线结果显示, 脑脊液中 PERK 预测脑出血患者预后的敏感性为 76.67%, 特异性为 80.22%, AUC 为 0.772, 提示采用脑出血患者脑脊液中 PERK 水平预测患者预后效能良好, 将脑脊液中 PERK 作为早期预测脑出血患者预后的客观生物标志物具有一定价值。

综上所述, 脑出血患者脑脊液中 PERK 水平不仅与患者病情有关, 也与患者预后有关, PERK 预测脑出血患者预后效能良好。PERK 简单易得, 临床需加强对 PERK 异常高表达脑出血患者监测, 期望通过早期强化治疗改善患者预后。本研究不足之处在于为单中心研究, 纳入样本量、随访时间有限, 后期希望能够扩大样本量、延长随访时间进一步佐证本研究结论。

#### 参考文献:

- [1] PASI M, SUGITA L, XIONG L, et al. Association of cerebral small vessel disease and cognitive decline after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2021, 96(2): e182-e192.

- [2] ROCHA E A, ROCHA F, DELIBERALLI I, et al. Cerebral microembolism in intracerebral hemorrhage: a prospective case - control study[J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(2): 547-556.
- [3] DENG Y, SHI J, ZHANG M, et al. Clinical characteristics of cerebral hemorrhage with bilateral sudden deafness as the first symptom[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1): 141-150.
- [4] WU L Y, LIANG Y B, LI S Y, et al. Identification of vasospasm biomarkers for cerebral hemorrhage via bio-informatics analysis[J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(1): 173-184.
- [5] DANG L F, DONG X, YANG J. Influence of nanoparticle-loaded edaravone on postoperative effects in patients with cerebral hemorrhage[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21(2): 1202-1211.
- [6] 王运刚, 程振国, 张国栋. 老年脑出血患者血清白细胞介素-33水平与病情严重程度及预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(2): 270-273.
- [7] CHIN A C. PERK-STING signaling drives neuroinflammation in traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(12): 2384-2386.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005.
- [9] ESKIOGLOU E, HUCHMANDZADEH MILLOTTE M, AMIGUET M, et al. National Institutes of Health stroke scale zero strokes[J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 3057-3059.
- [10] LI A, ATEM F D, VENKATACHALAM A M, et al. Admission Glasgow Coma Scale Score as a predictor of outcome in patients without traumatic brain injury[J]. *Am J Crit Care*, 2021, 30(5): 350-355.
- [11] DIKMEN S, MACHAMER J, MANLEY G T, et al. Functional status examination versus Glasgow Outcome Scale extended as outcome measures in traumatic brain injuries: how do they compare[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(16): 2423-2429.
- [12] DAHABA A A, LIN H, YE X F, et al. Propofol-bispectral index (BIS) electroencephalography (EEG) pharmacokinetic-pharmacodynamic model in patients with post-cerebral hemorrhage hydrocephalus[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2021, 52(5): 351-359.
- [13] BRADY R D, BIRD S, SUN M J, et al. Activation of the protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase (PERK) pathway of the unfolded protein response after experimental traumatic brain injury and treatment with a PERK inhibitor[J]. *Neurotrauma Rep*, 2021, 2(1): 330-342.
- [14] 车鹏, 黄可, 胡俊, 等. S-100 $\beta$ 蛋白和NES对急诊脑出血患者预后的预测价值[J]. *重庆医学*, 2021, 50(5): 757-761.
- [15] ZHU Y, YU J B, GONG J B, et al. PTP1B inhibitor alleviates deleterious microglial activation and neuronal injury after ischemic stroke by modulating the ER stress-autophagy axis via PERK signaling in microglia[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(3): 3405-3427.
- [16] SEN T, SAHA P, GUPTA R, et al. Aberrant ER stress induced Neuronal-IFN $\beta$  elicits white matter injury due to microglial activation and T-cell infiltration after TBI[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(2): 424-446.

(张蕾 编辑)

**本文引用格式:** 王静静, 张斌, 迟红梅, 等. 脑出血患者脑脊液中蛋白激酶R样内质网激酶水平检测及临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(15): 85-90.

**Cite this article as:** WANG J J, ZHANG B, CHI H M, et al. Detection and clinical significance of protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase in cerebrospinal fluid of patients with cerebral hemorrhage[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(15): 85-90.