

## 盐诱导激酶在中枢神经系统疾病中的作用机制研究进展

任廷婷<sup>1</sup>, 邹蔓姝<sup>1,3</sup>, 韩远山<sup>2</sup>, 王 华<sup>2</sup>, 王宇红<sup>1,3</sup>

(1 湖南中医药大学科技创新中心, 长沙 410208; 2 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007;

3 抑郁类疾病中医药防治湖南省重点实验室, 长沙 410208)

**[摘要]** 盐诱导激酶(salt-inducible kinases, SIKs)属于腺苷酸活化激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)家族,主要调控环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)转录共激活因子(CREB-regulated transcription coactivators, CRTCs)的胞核-胞质分布,对CRTC-CREB复合物的合成起到调节作用,从而间接影响CREB目的基因的转录与表达,影响多种生理过程,例如能量代谢、细胞周期进程和细胞凋亡。过去对SIKs的相关研究主要集中在外周系统疾病,包括肿瘤、高血压和糖异生等。近年来越来越多的研究开始探索SIKs和中枢神经系统疾病的关联性,如抑郁症、睡眠障碍、癫痫和阿尔茨海默病等都存在SIKs水平异常的情况,这提示SIKs信号失调参与这些疾病的病理过程,SIKs具有成为此类疾病新治疗靶点的潜力。本文就SIKs在抑郁症、睡眠障碍及其他神经系统疾病中的作用和调控机制进行综述。

**[关键词]** 盐诱导激酶;CREB转录共激活因子;抑郁症;睡眠障碍;中枢神经系统疾病

**[中图分类号]** R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2164-09

## Research progress on the mechanism of salt-induced kinases (SIKs) in central nervous system diseases

REN Ting-ting<sup>1</sup>, ZOU Man-shu<sup>1,3</sup>, HAN Yuan-shan<sup>2</sup>, WANG Hua<sup>2</sup>, WANG Yu-hong<sup>1,3</sup>

(1 Institute of Innovation and Applied Research in Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2 Scientific Research Department, The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 3 Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Depression, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** Salt-inducible kinases (SIKs) belong to the AMP-activated protein kinase (AMPK) family, which mainly regulates the cytosolic-cytoplasmic distribution of cAMP-response element binding protein transcriptional coactivators (CRTCs). They exert regulatory effect on the synthesis of CRTC-CREB complexes, which indirectly affect the transcription and expression of CREB target genes and various physiological processes, such as energy metabolism, cell cycle progression and apoptosis. Previous researches related to SIKs have focused on peripheral system diseases, including tumors, hypertension and gluconeogenesis. In recent years, increasing studies have begun to explore the link between SIKs and central nervous system diseases with abnormal levels of SIKs present in diseases such as depression, sleep disturbance, epilepsy and Alzheimer's disease. It suggests that dysregulation of SIKs signaling is involved in the pathological processes of these diseases and has the potential to become new

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(82104846);湖南省科药联合基金项目(2022JJ80092);湖南省自然科学基金青年基金项目(2022JJ-40323);长沙市自然科学基金项目(kq2202266);湖南中医药大学校级研究生创新课题(2022CX94);湖南省中医药管理局科研课题(B2023141);湖南省科技人才托举工程“小荷”科技人才项目(2023TJ-X90)

**[作者简介]** 任廷婷,女,硕士研究生,研究方向:中药神经药理。E-mail:704418375@qq.com。

**[通讯作者]** 王宇红,女,研究员,博士生导师,研究方向:中医药防治脑病。E-mail:wyh107@126.com。

therapeutic targets in these diseases. This article reviews the role and regulatory mechanisms of SIKs in depression, sleep disturbance and other neurological diseases.

**[Key words]** salt-inducible kinase; CREB-regulated transcription coactivator; depression; sleep disturbance; central nervous system diseases

盐诱导激酶(salt-inducible kinases, SIKs)家族包括3个成员:SIK1, SIK2, SIK3,其氨基酸序列与腺苷酸活化激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)同源三聚体的 $\alpha$ 亚基相似,因而被归为同一个家族<sup>[1-2]</sup>。过去对SIKs的研究更多聚焦在外周神经系统,近年来SIKs在中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病中的研究越来越多,其在抑郁症<sup>[3]</sup>、睡眠障碍<sup>[4]</sup>、癫痫<sup>[5]</sup>和阿尔兹海默病<sup>[6]</sup>等疾病中发挥重要作用。抑郁症是一种以显著而持久的情绪低落为主要特征的情感性疾病,被认为是世界上最严重的精神疾病之一<sup>[7]</sup>,其症状包括注意力不集中、自杀念头强烈、食欲不振、睡眠障碍等,具有高发病率、高自杀率、高复发率等特点<sup>[8]</sup>。睡眠障碍在精神疾病的谱系中很常见,已经成为严重危害公众健康的疾病。超过85%的抑郁症患者同时存在睡眠障碍的问题,而睡眠障碍的人群患抑郁症的概率比正常人高3~4倍<sup>[9]</sup>。因此,睡眠障碍与抑郁之间关系密切,抑郁和失眠常常合并出现<sup>[10]</sup>,两者不仅具有共同的潜在病因,可能还具有复杂的双向关系<sup>[11]</sup>。

值得注意的是,SIKs在抑郁症、睡眠障碍及其

他CNS疾病中失调,提示SIKs和CNS疾病关系密切。本文综述了目前关于SIKs在抑郁症、睡眠障碍和其他神经系统疾病中的调控作用研究进展。

## 1 SIKs的结构与功能

20多年前,Darling等<sup>[12]</sup>在喂食高盐饮食大鼠的肾上腺皮质中发现了一种蛋白激酶,将其命名为SIK1,后来2种具有密切相关催化域的蛋白激酶相继被发现,即SIK2(原称为QIK)和SIK3(原称为QSK)。SIK1~3在蛋白结构上具有同源相似特性,都含有3个结构域:N端带有肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)磷酸化位点的激酶结构域、C端的蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)结构域和它们之间的泛素相关(UBA)结构域<sup>[13]</sup>,见图1。编码SIK2和SIK3的基因位于人类的11号染色体上,且两者紧密相连,SIK1位于人类的21号染色体;在小鼠中,SIK2和SIK3位于9号染色体,SIK1位于17号染色体<sup>[14]</sup>。SIK的3种异构体有各自的组织表达特征:SIK1主要在肾上腺皮质中表达,其次是骨骼肌和睾丸,在脂肪和心脏中表达较少;SIK2在脂肪组织和神经组织中表达丰富<sup>[15]</sup>;而SIK3在机体各组织中广泛表达<sup>[16]</sup>。

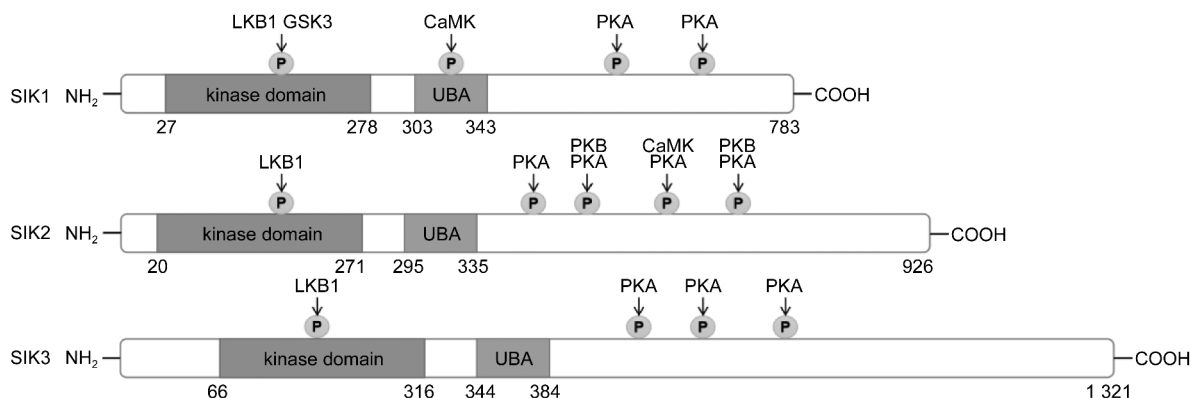


图1 SIK1, SIK2, SIK3的主要结构特征<sup>[17]</sup>

作为AMPK家族的相关激酶,通过上游的LKB1依赖性磷酸化,SIKs得到激活,表现出与AMPK相似的活性<sup>[18]</sup>。这种激活是通过磷酸化N端激酶结构域的苏氨酸位点调控的,激活位点分别

位于Thr182位点、Thr175位点和Thr221位点<sup>[19]</sup>。SIKs的另一种磷酸化方式是PKA通过磷酸化C端结构域的不同位点,调控其稳定性和核定位,磷酸化的SIKs与14-3-3支架蛋白结合并失活,该种磷酸化

的结果可能促使 SIKs 从细胞核到细胞质的易位<sup>[20]</sup>,详见图 1。

CRTC 作为 SIKs 的下游底物,其核浆转运过程受 SIKs 调节,主要就是与核内的 CREB 形成 CRTC-CREB 复合物,间接促进 CREB 发挥生理作用,包括细胞增殖、分化、代谢等过程<sup>[21-22]</sup>。CRTC 也有 3 个亚型:CRTC1 和 CRTC2 主要表达于神经元,且与抑郁症的病理生理机制关系密切;而 CRTC3 则主要在巨噬细胞中表达<sup>[23-24]</sup>。CREB 及其靶基因之一脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)在抑郁症的神经可塑性假说中起着关键作用,增加神经突触可塑性,预防神经元的损伤,促进神经发生<sup>[25]</sup>。此外,组蛋白修饰在抑郁症、焦虑症和精神分裂症等精神疾病中发挥重要作用<sup>[26]</sup>,组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)能够通过从组蛋白中去除乙酰基抑制基因表达,从而产生不易接近的染色质结构<sup>[27]</sup>。SIKs 另一个重要的下游底物就是 HDAC,SIK1 ~ SIK3 都可作为 II a 类 HDAC(HDAC4,5,7 和 9)的新激酶,通过介导其磷酸化促进与 14-3-3 支架蛋白的结合,促进从细胞核到细胞质的转运<sup>[28-29]</sup>。

## 2 SIKs 与抑郁

### 2.1 SIKs 对下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的调控

HPA 轴是一种可以维持内稳态和应激反应应答的神经内分泌轴,它控制着多种调节肽及激素的分泌。临床发现患有抑郁症的患者常出现 HPA 轴功能的亢进<sup>[30]</sup>,HPA 轴的生理过程如下:下丘脑室旁核(PVN)分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH,也称 CRF)→刺激垂体分泌促肾上腺皮质激素(adreno-cortico-tropic-hormone, ACTH)→刺激肾上腺皮质并分泌糖皮质激素(glucocorticoid, GC)→GC 结合多种靶器官产生负反馈作用<sup>[31]</sup>。在慢性异相睡眠剥夺(PSD)的动物模型中,大鼠在 PSD 造模 7 d 后表现出抑郁样行为,其机体代谢和体内微生物群发生变化,炎症细胞因子(包括 IL-6, TNF- $\alpha$  和 CRP)含量增多以及 HPA 轴相关指标显著升高,这些变化表明了特定的昼夜节律紊乱(睡眠障碍)可能会通过神经炎症或者 HPA 轴途径导致抑郁<sup>[32]</sup>。PVN 神经元分泌 CRH(CRF)受 SIK-CRTC 系统的控制<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[34]</sup>研究发现慢性社会挫败应激(CSDS)和慢性不可预测性温和应激(CUMS)均可诱导 PVN 神经元中 SIK1-CRTC1-CREB-CRF 信号传导失调。PVN 中 *SIK1* 的基因敲

低和 *CRTC1* 基因过表达都模拟了慢性应激状态,诱导小鼠产生抑郁样行为。慢性应激使 PVN 中 *SIK1* 表达下调,促使 CRTC1 入核,增加核内 CRTC1-CREB 形成,激活 CREB 发挥作用,合成且分泌过量的 CRH(CRF),引发 HPA 轴亢进,诱发抑郁。

信号转导水平的细胞内反馈机制有助于限制 *CRH* 基因的转录反应,这包括抑制物、诱导性 cAMP 早期阻遏剂(inducible cAMP early repressor, ICER)的延迟诱导,以及 SIKs 的快速激活和失活可能通过调节 CRTC 的活性对 CRH 转录起主要作用<sup>[35]</sup>。因此,了解 CRH 表达和 HPA 轴活性升高的表达调节,对应激相关疾病的发病机制及诊断至关重要。活性类固醇合成急性调节蛋白(recombinant steroidogenic acute regulatory protein, StAR)和细胞色素 P450 侧链裂解酶(P450 cholesterol side chain cleavage, P450<sub>sc</sub>)是类固醇形成的 2 种关键限速酶,其转录依赖于 CREB 的磷酸化和 CRTC 的调节<sup>[36]</sup>,有研究表明,通过注射 ACTH 观察对 *StAR* 和 *P450<sub>sc</sub>* 基因转录活性的影响以及 ACTH 诱导的类固醇生成之间的关系,发现 ACTH 介导的 SIK1 失活和激活可能负责肾上腺皮质脉冲产生的细胞内反馈机制的一部分<sup>[37]</sup>。催产素是 CNS 的神经肽,据推测,催产素的下降是通过调节 CRTC 的易位调控 *CRH* 的表达。且已知存在于 PVN 神经元中的 SIK1 和 SIK2 通过影响 CRTC 向细胞核的运输来抑制 CRH 的转录。因此,催产素通过 *CREB* 与 *CRH* 基因启动子区域和结合来抑制 HPA 轴的活化<sup>[38]</sup>。

**2.2 SIK2-CRTC1 通路对抑郁的调节作用** 应激状态下,活化的 SIK2 磷酸化 CRTC1 使其无法入核,阻碍 CRTC1-CREB 复合体形成,进而间接抑制 CREB 活性;正常状态下则可以促进 CREB 转录活性<sup>[39-40]</sup>。在抑郁状态下,CREB 的活性受到抑制,在采用抗抑郁药物干预后,CREB 的表达上调。CREB 还会进一步驱动 *BDNF* 的表达,以促进神经元存活和神经发生<sup>[41-42]</sup>。据报道,海马 SIK2-CRTC1 通路对抑郁症的发病机制有关,Jiang 等<sup>[3]</sup>研究了海马 SIK2 在 CSDS 和 CUMS 诱导的 2 种小鼠抑郁模型中的变化,在抑郁状态下,海马中的 SIK2 水平上调,CRTC1-CREB 信号通路被抑制。腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)介导的海马 SIK2 过表达可以诱导抑郁样行为,间接导致小鼠海马内的 CRTC1 失活及核转移减少,强迫游泳实验(forced swimming test, FST)和悬尾实验(tail suspension

test, TST)中的不动时间与对照组相比显著增加;海马 *SIK2* 基因敲低(*SIK2*-shRNA)和 *SIK2*-KO 小鼠都可以有效逆转 CSDS 和 CUMS 诱导的抑郁样行为。*ARN-3236* 是一种 *SIK2* 选择性抑制剂, Liu 等<sup>[43]</sup> 通过腹腔注射和脑立体定位注射 *ARN-3236*, 在 CUMS 和 CSDS 这 2 种模型中都不同程度地改善了动物的抑郁状态, 通过 HPLC-MS 技术证明了 *ARN-3236* 可以穿过血脑屏障, 并发现 *ARN-3236* 可能通过 *CRTC1*-*CREB*-*BDNF* 信号转导, 促进神经营养因子生成, 从而缓解抑郁样行为。总而言之, *ARN-3236* 对 CSDS 和 CUMS 诱导的抑郁行为具有强大的保护作用, 并且可能成为单胺类药物以外的具有潜力的新型抗抑郁药。

研究表明 *SIK2* 通过 *CRTC1* 调节 *CREB* 活性可保护神经元细胞免受缺血影响, 在神经元存活中起关键作用<sup>[39]</sup>, *CRTC1* 依赖的 *CREB* 转录活性的失调与阿尔茨海默病、亨廷顿病、脑缺血和昼夜节律生物钟紊乱有关, 此外, *CRTC1* 缺陷小鼠会表现出与抑郁症相关的行为<sup>[44]</sup>, 有研究发现 *CRTC1*<sup>-/-</sup> 小鼠产生以抑郁样为主的行为学表型, 并且伴随着代谢紊乱和昼夜节律失调, 这可能与平均睡眠时间和睡眠模式的改变有关<sup>[24]</sup>, 提示 *CRTC1* 可能是抑郁和失眠共病的一个新靶点。在情景恐惧条件反射期间, Nonaka 等<sup>[45]</sup> 发现内源性 *CRTC1* 的核募集仅在基底外侧杏仁核, 而不是海马体中。特定敲低杏仁核区域的 *CRTC1*, 可以显著减弱恐惧记忆, 说明 *CRTC1* 具有区域特异性的方式来调节长期记忆。

**2.3 SIKs 对抑郁症相关的神经炎症的调控** 长时间的慢性应激使得免疫功能降低, 外周炎症因子表达异常, 侵袭 CNS, 使其促炎/抗炎因子失衡引起中枢神经炎症<sup>[46]</sup>。李姿蓉等<sup>[47]</sup> 假设抑郁和失眠共病加重抑郁程度是通过 cAMP/*SIK2*/*CRTC1* 信号通路抑制海马神经元新生和树突棘的成熟介导的, 实验结果发现在抑郁症患者和 CUMS 联合睡眠剥夺 (SD) 模型大鼠体内均发现高水平的促炎细胞因子 (如 *IL-1 $\beta$* , *NF- $\kappa$ B* 和 *TNF- $\alpha$* ), 并且采用文拉法辛联合褪黑素 (melatonin, MT) 的治疗可以降低脑脊液中的炎症介质水平。值得注意的是, 大鼠体内高水平的松果体 MT 阻止了 CUMS + SD 大鼠外周和中枢部位促炎因子的积累, 表明文拉法辛联合 MT 可能通过 cAMP/*SIK2*/*CRTC1* 途径抑制神经炎症, 从而缓解抑郁和失眠共病的症状。另外, 在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的小鼠抑郁症行为模型

中, Ni 等<sup>[48]</sup> 揭示了海马 *CRTC1* 在控制神经炎症和 *CRTC1*-*CREB*-*BDNF*-*VGF* 途径中的重要调节作用, AAV 介导的 *CRTC1* 在腹侧海马 DG 区的过表达, 下调了 LPS 诱导的小鼠海马中的几种促炎因子 (*IL-6*, *IL-1 $\beta$*  和 *TNF- $\alpha$* ) 水平。前列腺素 *E<sub>2</sub>* (*prostaglandin E<sub>2</sub>*, *PGE<sub>2</sub>*) 可诱导 *SIK2* 的抑制, 可在 LPS 刺激巨噬细胞时观察到 *IL-10* 的协同增加<sup>[49]</sup>。干扰素调节因子 5 (*interferon regulatory factor 5*, *IRF5*) 是巨噬细胞极化的关键因子, *SIK2* 还可通过抑制 *IRF5*, 进而下调 *TNF* 和 *IL-12* 的产生。这些证据表明, *SIK2* 在调节促炎和抗炎信号传导中起着重要作用, 并且可能是靶向治疗抑制自身免疫性和炎症性疾病的候选靶点<sup>[50]</sup>。Li 等<sup>[51]</sup> 发现采用对海马区域脑立体定位注射 AAV-*CRTC1* 过表达可以显著预防 CUMS 诱导的抑郁样行为, 并且构建了海马 AAV-sh*CRTC1* 敲低模型进行 RNA 测序, 其数据显示上调基因富含应激和免疫系统相关途径, 下调基因富含突触传递和认知行为等, RT-qPCR 数据显示一些炎症相关因子 (*Gpr84*, *Tlr2*, *Lyz2* 和 *Icam1*) 在 CUMS 和 *CRTC1*-shRNA 模型小鼠的海马中上调, 也就是说 CUMS 诱导的 *CRTC1* 下调可能是通过神经炎症途径导致的。

近年来越来越多的研究表明海马 *SIK2* 是新型抗抑郁药物治疗的新靶点, 也许不仅仅局限于海马, 可能还会有其他脑区的参与, 通过影响神经环路机制影响抑郁行为或其他精神障碍。此外, *SIK1* 和 *SIK3* 还通过 HPA 轴和神经炎症等途径参与 CNS 疾病的调节。所以进一步了解 *SIKs* 影响抑郁症的机制, 在抑郁症研究进程中具有重要作用, 为今后抑郁症发病机制的揭示提供理论基础。

### 3 SIKs 与睡眠障碍

**3.1 SIKs 对昼夜节律的调控** 在大脑中, *SIKs* 在调节昼夜节律和睡眠方面具有重要作用。人体的生物昼夜节律受下丘脑前部的视交叉上核 (*suprachiasmatic nucleus*, *SCN*) 和松果体的调控<sup>[52]</sup>。*SCN* 是机体生理周期 (24 h) 的主要起搏器, 可以协调睡眠-觉醒<sup>[53]</sup>、食欲变化<sup>[54]</sup>、体温调节<sup>[55]</sup> 和内分泌活动<sup>[56]</sup> 等。昼夜节律周期的调控依赖于光照对视网膜的影响, 主要涉及生物钟基因有: 脑和肌肉芳烃受体和转运蛋白的类似蛋白 1 基因 (*brain and muscle arnt-like 1 gene*, *BMAL1*)、昼夜节律运动输出周期故障基因 (*circadian locomotor output cycles put gene*, *CLOCK*)、周期基因 (*period*, *PER*) 和隐色素基因 (*cryptochrome gene*, *CRY*)。清晨, *BMAL1* 和 *CLOCK*

升高,促进 *PER* 表达,夜晚,积累的 *PER* 抑制 *BMAL1* 和 *CLOCK* 活性,抑制 *CRY* 的转录,从而重置分子时钟<sup>[57]</sup>。Jagannath 等<sup>[58]</sup>的研究确定了 *SIK1* 和 *CRTC1* 在时钟重置中的关键作用,*CRTC1* 在相移刺激后易位到细胞核,并作为 *SIK1* 和 *PER1* 的 *CREB* 驱动转录的辅激活剂。在体外沉默 *CRTC* 后,对 *PER1* 和 *CREB* 介导的其他基因的诱导能力会大大减弱。即 *SIK1* 提供负反馈调节机制使得个体新节律的形成无法迅速完成,而需要缓冲时间。当 *SIK1* 作用于抑制光对时钟基因的影响时,该通路对睡眠和昼夜节律紊乱 (SCRD) 的调节是一个有前景的研究方向。睡眠和昼夜节律系统协同作用调节睡眠-觉醒时间,然而两者相互作用诱发睡眠的分子机制仍然未知。Taylor 等<sup>[59]</sup>证明了 *SIK1* 的光依赖性活性控制着大脑磷酸蛋白组一个子集的磷酸化,以一种不依赖于睡眠压力的方式诱导睡眠。这项研究提出了一个新的睡眠调节模型,其中 *SIK1* 和 *SIK3* 控制着突触蛋白核心组的磷酸化,两者的活性完全由不同的刺激诱导,*SIK1* 的活性依赖于光,而 *SIK3* 的活性依赖于睡眠压力。另外,Hayasaka 等<sup>[60]</sup>在 *SIK3*<sup>-/-</sup>小鼠的 SCN 离体切片中发现神经震荡节律失调;体内实验中发现 *SIK3*<sup>-/-</sup>小鼠表现出严重的代谢症状(低血糖和低血脂等),并且存活率不高,还表现出昼夜节律的异常、平均耗氧节律的显著延迟、摄食节律的相位延迟和光输入通路存在缺陷等;而体外实验中观察到 *SIK3*-KD 细胞的平均周期明显短于野生型(wild type, WT)对照,并且发现 *PER2* 蛋白水平在很大程度上受 *SIK3* 的影响,提示 *SIK3* 通过直接或间接促进磷酸化依赖性 *PER2* 去稳定化,在昼夜节律的调节中发挥关键作用。大鼠的松果体中,MT 的合成受肾上腺能控制,芳烷基胺 *N*-乙酰转移酶 (*N*-acetyltransferase, AA-NAT) 是 MT 合成过程中的限速酶,其活力受到光周期的调控,表现出昼夜节律<sup>[61]</sup>。Kanyo 等<sup>[62]</sup>研究发现,大鼠松果体中 *SIK1* 的表达受肾上腺素能的控制,*SIK1* 可能是抑制大鼠松果体中 AA-NAT 节律表达的因子,*SIK1* 还可能作为肾上腺素能调节基因表达的诱导性因子。

**3.2 SIKs 对睡眠/觉醒的调控** 睡眠的 2 个时相分别是快速眼动睡眠 (rapid eye movement, REM, 快波睡眠) 和非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement, NREM, 慢波睡眠)<sup>[63-64]</sup>。*SIK3* 作为一个睡眠调节分子,最近的一项研究<sup>[4]</sup>对乙基亚硝基脲诱变小鼠的睡眠/觉醒表型进行了大规模的前向遗传

筛选,发现了 *SIK3* 蛋白激酶基因的剪接突变,称为 *Sleepy* 突变,由于内在的睡眠需求增加,导致明显的嗜睡症 (NREMS 量增加),在 *SIK3* 的 N 末端丝氨酸-苏氨酸激酶结构域中,中间部分有一个高度保守的 PKA 的识别位点——丝氨酸 551 (S551),有力地说明了 *S551A*, *S551D* 和 *Sleepy* 突变的 *SIK3* 蛋白被排除在 PKA 底物之外,还消除了 14-3-3 与 *SIK3* 的结合,这与体内的嗜睡表型相一致,这样的突变与睡眠需求关系密切,提示 PKA/*SIK3*/14-3-3 通路在睡眠/觉醒调节和睡眠稳态中的重要生物学功能<sup>[65-66]</sup>。在 Funato 等<sup>[67]</sup>的实验中,通过对随机诱变的小鼠进行基于脑电图/肌电图的筛选,确定了 2 个影响睡眠和觉醒的显性突变,其中一个就是 *SIK3*,其拼接突变导致总唤醒时间的深度减少,同样也是由于固有的睡眠需求增加,睡眠剥夺会影响激酶上调位点的磷酸化,表明 *SIK3* 在睡眠量的稳态调节中的作用。综上,*SIK3* 蛋白突变体 (如 *Sleepy*, *S551A* 和 *S551D*) 导致 NREM 睡眠时间长,其一个共同特征是与 WT 型相比,*SIK3* 与 14-3-3 蛋白的结合减少<sup>[68]</sup>。*SIK3* 在动物中广泛存在,包括无脊椎动物 (如果蝇和秀丽隐杆线虫)。果蝇 *SIK3* 和秀丽隐杆线虫 *KIN-29* (*SIK3* 同源基因) 缺失或者发生突变,将会导致总睡眠时间减少,后者还会使细胞三磷酸腺苷 (ATP) 水平降低<sup>[69-70]</sup>,提示秀丽隐杆线虫的睡眠质量和能量水平有关。

综上,*SIKs* 参与机体的昼夜节律和睡眠/觉醒调节,在抑郁<sup>[71]</sup>和失眠<sup>[72]</sup>状态下都存在生物钟基因的失调,提示未来的研究可以从 *SIKs* 通过生物钟基因途径调节昼夜节律方面来探索抑郁合并失眠发病机制。

#### 4 SIKs 与其他神经系统疾病

*SIKs* 对神经炎症的调控还和其他的中枢神经系统疾病有关系,神经炎症在脑出血 (ICH) 后继发性脑损伤发展中起重要作用,*SIK2* 参与 ICH 后的炎症诱导<sup>[73]</sup>。Ma 等<sup>[74]</sup>用 CD-1 小鼠构建 ICH 模型,实验发现通过博苏替尼或 siRNA 敲低 *SIK2* 的表达,可减少炎症产生,从而减轻脑损伤,其效应由 *CRTC3*-*CREB*-*NF-κB* 信号通路介导。Zhang 等<sup>[75]</sup>在大鼠大脑动脉闭塞 (MCAO) 之前,使用 AAV-*SIK2*-GFP 诱导 *SIK2* 过表达,可以减轻大鼠神经元损伤,减少脑梗死面积,增加 ATP 含量。促进磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶标复合物 1 (p-mTORC1)、低氧诱导因子-1α (HIF-1α)、PTEN 诱导激酶 1 (PINK1) 和 E3

泛素连接酶(Parkin)的表达,表明 SIK2 可作为脑缺血再灌注损伤的正调节因子,以减轻脑组织损伤。之前已有研究证明了敲除 *SIK3* 通过调节小胶质细胞/巨噬细胞(Mi/MΦ)的抗炎表型来发挥抗炎作用<sup>[76]</sup>。Wang 等<sup>[77]</sup>构建了他莫昔芬诱导的 Mi/MΦ-特异性 SIK3 条件敲除转基因小鼠(SIK3-cKO)检测 *SIK3* 在短暂性局灶性脑缺血(tFCI)中诱导吞噬功能的作用,SIK3-cKO 通过抑制 Mi/MΦ 的激活,促进其抗炎表型的异质化,促进 tFCI 后的长期功能恢复和白质完整性,但是灰质完整性没有得到改善,说明 *SIK3* 能够参与神经组织损伤和功能缺损的调控。

最近有一项研究表明,*SIK1* 可能参与了 *N*-甲基-*D* 天冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDA)诱导痉挛的神经病理机制和 ACTH 治疗的药理机制,作者通过 CRISPR/Cas9 介导的 *SIK1* 突变体(*SIK1*-MT)小鼠,发现 *SIK1*-MT 小鼠中新皮质神经元的兴奋性突触传递和神经兴奋性增强。并将 NMDA 和戊四氮(pentetrazol, PTZ)分别注射到 *SIK1*-MT 小鼠中以诱导 2 种癫痫模型发作,实验结果证明,在 *SIK1*-MT 小鼠中,NMDA 和 PTZ 诱导的癫痫易感性增强,包括丘脑和下丘脑在内的大脑区域在 NMDA 诱导的癫痫发作中被强烈激活<sup>[78]</sup>。Hansen 等<sup>[5]</sup>通过对 6 例无血缘关系的早期婴儿癫痫性脑病(EIEE-30)患者的遗传分析发现,均存在 *SIK1* 的突变,2 例患者在 1 岁前死亡,其余 4 例表现出自闭症症状。*SIK1* 的突变均表现出对 HDAC5 的自磷酸化和激酶活性<sup>[5]</sup>。该报告表明,C 末端的截短突变可能会影响 *SIK1* 蛋白定位,这种突变可表现为早期肌阵挛性脑病、婴儿痉挛和霍纳综合征,并且在 Xu 等<sup>[79]</sup>的研究中发现,*MEF2C* 靶基因、某些癫痫致病基因和代谢产物在 *SIK1* 突变中失调。随后,Badawi 等<sup>[80]</sup>发现 *SIK1*-MT 小鼠内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)第 5 层椎体神经元中 mEPSC 的频率和神经元兴奋性增加、社交行为受损、重复行为增加,这与 EIEE-30 的自闭症表型一致。

在阿尔茨海默病中存在着显著的氧化应激-神经炎症导致线粒体异常、严重的突触损伤和神经元死亡。另外,胆碱能系统的激活引起过度激活的  $Ca^{2+}$  通道的平衡,并进一步激活下游的盐诱导激酶(*SIK1*/*SIK3*),从而调节能量反应相关的生理过程。也就是说,胆碱能系统加重 *SIK1*/*SIK3* 介导的神经毒性阿尔茨海默病中  $Ca^{2+}$  途径相关氧化应激-炎症

轴的抑制<sup>[6]</sup>。围手术期神经认知障碍(PND)是多个神经系统的术前和术后并发症,通常表现为术后记忆和学习能力下降。Shen 等<sup>[81]</sup>通过实验发现 *SIK3* 的激活会加重 CRTC 表达,从而激活微管蛋白(microtubule-associated protein, Tau)的异常磷酸化,最终影响认知功能。作者发现一次 24 h 的急性睡眠剥夺会导致严重的认知障碍,并且在急性睡眠剥夺后吸入七氟烷可通过 *SIK3* 及其下游通路影响 Tau 蛋白的修饰,最终导致突触可塑性的改变,从而加重认知功能的损害。

## 5 总结与展望

SIKs 是参与许多代谢过程的重要调节因子,因此 SIKs 在外周系统中的作用更被以往的研究者们关注。近年来,越来越多的研究揭示了 SIKs 对神经系统疾病的调控作用。本文围绕 SIKs 与抑郁、睡眠障碍、癫痫、阿尔茨海默病等 CNS 疾病的关系进行总结,近几年在研究 SIK 亚型的生理作用以及调控过程取得了很大进展,如 *SIK2* 通过 CRTC1/CREB/BDNF 信号通路参与抑郁症的调节,*SIK1* 通过 CRTC1-CREB-CRH 信号通路介导 HPA 轴亢进诱导抑郁症<sup>[3,34]</sup>。*SIK1* 依赖光参与昼夜节律的调节<sup>[59]</sup>,*SIK3* 通过破坏 PER 蛋白的稳定性来调节生物钟节律<sup>[60]</sup>,PKA/*SIK3*/14-3-3 信号通路参与睡眠/觉醒调节<sup>[66]</sup>。此外,SIKs 通过神经炎症途径参与脑缺血、脑出血疾病的调控<sup>[73]</sup>,发育型癫痫与 *SIK1* 基因突变有关<sup>[5]</sup>。大量的研究证据表明,SIKs 涉及众多 CNS 疾病的发生过程,参与认知功能、情绪障碍、睡眠障碍、脑出血损伤及退行性神经疾病的病理和恢复过程。

在对 SIKs 系统归纳和总结过程中,发现目前的研究中还存在以下问题:① 编码 *SIK2* 和 *SIK3* 的基因在染色体上位置如此接近,这种接近性是否允许 *SIK2* 和 *SIK3* 的协调转录调控,还是具有其他功能。② 抑郁模型动物中 SIKs 在不同脑区表达有差异,那么各脑区之间是否存在联动关系。③ SIKs 的特异性抑制剂的研究主要集中在炎症和代谢方面,是否可以应用到神经系统疾病发生的评估中。④ *SIK1* 既参与抑郁症的调控,也参与昼夜节律的调控,且都发生在下丘脑区域(PVN 中的 *SIK1* 参与抑郁调控,SCN 中的 *SIK1* 参与昼夜节律调控),提示下丘脑可能是抑郁和失眠共病的一个重要脑区,是否可能通过 HPA 轴和生物钟途径调节昼夜节律活动从而参与抑郁合并失眠的发病机制? 这些问题都值得在末

来的研究中进一步探究。

总而言之,SIKs 及其下游信号在 CNS 疾病中发挥作用,其详细的病理机制及其相关抑制剂的应用都需要在未来加以阐释,随着这些问题的解决,将进一步明确 CNS 疾病的发病机制与作用靶点,更有助于此类疾病的诊断和治疗。

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] LIN X, TAKEMORI H, DOI J, *et al.* SIK (Salt-inducible kinase): regulation of ACTH-mediated steroidogenic gene expression and nuclear/cytosol redistribution[J]. *Endocr Res*, 2000, 26(4): 995–1002.
- [2] BRIGHT NJ, THORNTON C, CARLING D. The regulation and function of mammalian AMPK-related kinases[J]. *Acta Physiol*, 2009, 196(1): 15–26.
- [3] JIANG B, WANG H, WANG JL, *et al.* Hippocampal salt-inducible kinase 2 plays a role in depression via the CREB-regulated transcription coactivator 1-cAMP response element binding-brain-derived neurotrophic factor pathway[J]. *Biol Psychiat*, 2019, 85(8): 650–666.
- [4] HONDA T, FUJIYAMA T, MIYOSHI C, *et al.* A single phosphorylation site of SIK3 regulates daily sleep amounts and sleep need in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(41): 10458–10463.
- [5] HANSEN J, SNOW C, TUTTLE E, *et al.* De novo mutations in SIK1 cause a spectrum of developmental epilepsies[J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96(4): 682–690.
- [6] ALMALKI WH, KHOJ HI, BAFQEHEH AK, *et al.* Cholinergic system aggravates Sik-1/Sik-3 mediated suppression of Ca<sup>2+</sup> pathway associated oxidative stress-inflammatory axis in neurotoxic alzheimer's type dementia[J]. *Nat Volatiles & Essent Oils*, 2021, 8(4): 15852–15867.
- [7] HOU WL, YIN XL, YIN XY, *et al.* Association between stereopsis deficits and attention decline in patients with major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 110: 110267.
- [8] HUANG Y, KUANG L, WANG W, *et al.* Association between personality traits and risk of suicidal ideation in Chinese university students: analysis of the correlation among five personalities[J]. *Psychiat Res*, 2019, 272: 93–99.
- [9] VALLIÈRES A, PAPPATHOMAS A, ARAÚJO T, *et al.* Who is seeking help for sleep? A clinical profile of patients in a sleep psychology clinic[J]. *Int J Behav Med*, 2021, 28(2): 207–213.
- [10] PETERS AL, SAUNDERS WJ, JACKSON ML. Mindfulness-based strategies for improving sleep in people with psychiatric disorders[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24(11): 645–660.
- [11] GAO X, MENG LX, MA KL, *et al.* The bidirectional causal relationships of insomnia with five major psychiatric disorders: a Mendelian randomization study[J]. *Eur Psychiatry*, 2019, 60: 79–85.
- [12] DARLING NJ, COHEN P. Nuts and bolts of the salt-inducible kinases (SIKs)[J]. *Biochem J*, 2021, 478(7): 1377–1397.
- [13] HORIKE N, TAKEMORI H, KATOY Y, *et al.* Roles of several domains identified in the primary structure of salt-inducible kinase (SIK)[J]. *Endocr Res*, 2002, 28(4): 291–294.
- [14] OKAMOTO M, TAKEMORI H, KATOY Y. Salt-inducible kinase in steroidogenesis and adipogenesis[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2004, 15(1): 21–26.
- [15] CHEN FY, CHEN LW, QIN Q, *et al.* Salt-inducible kinase 2: an oncogenic signal transmitter and potential target for cancer therapy[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 18.
- [16] WEIN MN, FORETZ M, FISHER DE, *et al.* Salt-inducible kinases: physiology, regulation by cAMP, and therapeutic potential[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(6): 407.
- [17] JAGANNATH A, TAYLOR L, RU Y, *et al.* The multiple roles of salt-inducible kinases in regulating physiology[J]. *Physiol Rev*, 2023, 103(3): 2231–2269.
- [18] LIZCANO JM, GÖRANSSON O, TOTH R, *et al.* LKB1 is a master kinase that activates 13 kinases of the AMPK subfamily, including MARK/PAR-1[J]. *EMBO J*, 2004, 23(4): 833–843.
- [19] HASHIMOTO YK, SATOH T, OKAMOTO M, *et al.* Importance of autophosphorylation at Ser186 in the A-loop of salt inducible kinase 1 for its sustained kinase activity[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(5): 1724–1739.
- [20] SONNTAG T, VAUGHAN JM, MONTMINY M. 14-3-3 proteins mediate inhibitory effects of cAMP on salt-inducible kinases (SIKs)[J]. *FEBS J*, 2018, 285(3): 467–480.
- [21] CHOI S, KIM W, CHUNG J. Drosophila salt-inducible kinase (SIK) regulates starvation resistance through cAMP-response element-binding protein (CREB)-regulated transcription coactivator (CRCR)[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(4): 2658–2664.
- [22] BENITO E, VALOR LM, JIMENEZ-MINCHAN M, *et al.* cAMP response element-binding protein is a primary hub of activity-driven neuronal gene expression[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(50): 18237–18250.
- [23] CLARK K, MACKENZIE KF, PETKEVICIUS K, *et al.* Phosphorylation of CRT3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(42): 16986–16991.
- [24] ROSSETTI C, SCIARRA D, PETIT JM, *et al.* Gender-specific alteration of energy balance and circadian locomotor activity in the Crte1 knockout mouse model of depression[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(12): 1269.
- [25] ESVALD EE, TUVIKENE J, SIRP A, *et al.* CREB family transcription factors are major mediators of BDNF transcriptional autoregulation in cortical neurons[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(7): 1405–1426.
- [26] BAGOT RC, LABONTÉ B, PEÑA CJ, *et al.* Epigenetic signaling in psychiatric disorders: stress and depression[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2014, 16(3): 281–295.
- [27] CHOI M, LEE SH, WANG SE, *et al.* Ketamine produces antidepressant-like effects through phosphorylation-dependent nuclear export of histone deacetylase 5 (HDAC5) in rats[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(51): 15755–15760.
- [28] BERDEAUX R, GOEBEL N, BANASZYNSKI L, *et al.* SIK1 is a class II HDAC kinase that promotes survival of skeletal myocytes[J]. *Nat Med*, 2007, 13(5): 597–603.
- [29] WALKINSHAW DR, WEIST R, KIM GW, *et al.* The tumor suppressor kinase LKB1 activates the downstream kinases SIK2 and SIK3 to stimulate nuclear export of class IIa histone deacetylases[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(13): 9345–9362.
- [30] FISCHER S, MACARE CLEARE AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis functioning as predictor of antidepressant response-Meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav R*, 2017, 83: 200–211.
- [31] DICKENS MJ, PAWLUSKI JL. The HPA axis during the perinatal period: implications for perinatal depression[J]. *Endocrinology*, 2018, 159(11): 3737–3746.
- [32] MA WN, SONG J, WANG HR, *et al.* Chronic paradoxical sleep deprivation-induced depression-like behavior, energy metabolism and microbial changes in rats[J]. *Life Sci*, 2019, 225: 88–97.
- [33] LIU Y, POON V, SANCHEZ-WATTS G, *et al.* Salt-inducible

- kinase is involved in the regulation of corticotropin-releasing hormone transcription in hypothalamic neurons in rats[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(1): 223–233.
- [34] WANG Y, LIU L, GU JH, *et al.* Salt-inducible kinase 1-CREB-regulated transcription coactivator 1 signalling in the paraventricular nucleus of the hypothalamus plays a role in depression by regulating the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 28: 76–82.
- [35] AGUILERA G. Molecular regulation of corticotropin-releasing hormone gene expression in parvocellular neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus[J]. *Interdiscip Inf Sci*, 2015, 21(3): 273–282.
- [36] SUN ZC, JIANG QW, LI J, *et al.* The potent roles of salt-inducible kinases (SIKs) in metabolic homeostasis and tumorigenesis[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 150.
- [37] SPIGA F, LIU Y, AGUILERA G, *et al.* Temporal effect of adrenocorticotrophic hormone on adrenal glucocorticoid steroidogenesis: involvement of the transducer of regulated cyclic AMP-response element-binding protein activity[J]. *J Neuroendocrinol*, 2011, 23(2): 136–142.
- [38] KUPPUSAMY T, RAMASWAMY P, PERUMAL M, *et al.* A short note on oxytocin and stress attenuation[J]. *Bioinformation*, 2021, 17(11): 921–923.
- [39] SASAKI T, TAKEMORI H, YAGITA Y, *et al.* SIK2 is a key regulator for neuronal survival after ischemia via TORC1-CREB[J]. *Neuron*, 2011, 69(1): 106–119.
- [40] ZHOU GY, HU Y, WANG AQ, *et al.* Fluoride stimulates anxiety- and depression-like behaviors associated with SIK2-CRTC1 signaling dysfunction[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(45): 13618–13627.
- [41] RYU D, JEE HJ, KIM SY, *et al.* Luteolin-7-O-glucuronide improves depression-like and stress coping behaviors in sleep deprivation stress model by activation of the BDNF signaling[J]. *Nutrients*, 2022, 14(16): 3314.
- [42] ZARNESHAN SN, FAKHRI S, KHAN H. Targeting Akt/CREB/BDNF signaling pathway by ginsenosides in neurodegenerative diseases: a mechanistic approach[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 177: 106099.
- [43] LIU Y, TANG WQ, JI CH, *et al.* The selective SIK2 inhibitor ARN-3236 produces strong antidepressant-like efficacy in mice via the hippocampal CRTC1-CREB-BDNF pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 624429.
- [44] WON SY, PARK JJ, SHIN EY, *et al.* PAK4 signaling in health and disease: defining the PAK4-CREB axis[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(2): 1–9.
- [45] NONAKA M, KIM R, FUKUSHIMA H, *et al.* Region-specific activation of CRTC1-CREB signaling mediates long-term fear memory[J]. *Neuron*, 2014, 84(1): 92–106.
- [46] WON E, NA KS, KIM YK. Associations between melatonin, neuroinflammation, and brain alterations in depression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 305.
- [47] LI ZR, LIU DG, XIE S, *et al.* Sleep deprivation leads to further impairment of hippocampal synaptic plasticity by suppressing melatonin secretion in the pineal gland of chronically unpredictable stress rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 930: 175149.
- [48] NI SQ, HUANG H, HE DN, *et al.* Adeno-associated virus-mediated over-expression of CREB-regulated transcription coactivator 1 in the hippocampal dentate gyrus ameliorates lipopolysaccharide-induced depression-like behaviour in mice[J]. *J Neurochem*, 2019, 149(1): 111–125.
- [49] COHEN P. The TLR and IL-1 signalling network at a glance[J]. *J Cell Sci*, 2014, 127(11): 2383–2390.
- [50] THOMPSON CD, MATTA B, BARNES BJ. Therapeutic targeting of IRFs: pathway-dependence or structure-based? [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2622.
- [51] LI DZ, LIAO Q, TAO Y, *et al.* Downregulation of CRTC1 is involved in CUMS-induced depression-like behavior in the Hippocampus and its RNA sequencing analysis [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4405–4418.
- [52] MCCLUNG CA. Circadian rhythms and mood regulation: insights from pre-clinical models[J]. *Eur Neuropsychopharm*, 2011, 21: S683–S693.
- [53] SUN SY, CHEN GH. Treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20(6): 1022–1034.
- [54] MCHILL AW, HULL JT, KLERMAN EB. Chronic circadian disruption and sleep restriction influence subjective hunger, appetite, and food preference[J]. *Nutrients*, 2022, 14(9): 1800.
- [55] REFINETTI R. Circadian rhythmicity of body temperature and metabolism[J]. *Temperature*, 2020, 7(4): 321–362.
- [56] GAMBLE KL, BERRY R, FRANK SJ, *et al.* Circadian clock control of endocrine factors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(8): 466–475.
- [57] COX KH, TAKAHASHI JS. Circadian clock genes and the transcriptional architecture of the clock mechanism[J]. *J Mol Endocrinol*, 2019, 63(4): R93–R102.
- [58] JAGANNATH A, BUTLER R, GODINHO SIH, *et al.* The CRTC1-SIK1 pathway regulates entrainment of the circadian clock [J]. *Cell*, 2013, 154(5): 1100–1111.
- [59] TAYLOR L, PALUMAA T, REARDON PK, *et al.* Light regulated SIK1 remodels the synaptic phosphoproteome to induce sleep [J]. *Biorxiv*, 2021: 462159.
- [60] HAYASAKA N, HIRANO A, MIYOSHI Y, *et al.* Salt-inducible kinase 3 regulates the mammalian circadian clock by destabilizing PER2 protein[J]. *Elife*, 2017, 6: e24779.
- [61] YAMANAKA Y, YAMADA Y, HONMA KI, *et al.* Cryptochrome deficiency enhances transcription but reduces protein levels of pineal Aanat[J]. *J Mol Endocrinol*, 2018, 61(4): 219–229.
- [62] KANYO R, PRICE DM, CHIK CL, *et al.* Salt-inducible kinase 1 in the rat pinealocyte: adrenergic regulation and role in arylalkylamine N-acetyltransferase gene transcription[J]. *Endocrinology*, 2009, 150(9): 4221–4230.
- [63] BROWN RE, BASHEER R, MCKENNA JT, *et al.* Control of sleep and wakefulness[J]. *Physiol Rev*, 2012, 92(3): 1087–1187.
- [64] SCAMMELL TE, ARRIGONI E, LIPTON JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. *Neuron*, 2017, 93(4): 747–765.
- [65] TAKEMORI H, OKAMOTO M. Regulation of CREB-mediated gene expression by salt inducible kinase[J]. *J Steroid Biochem*, 2008, 108(3–5): 287–291.
- [66] PARK M, MIYOSHI C, FUJIYAMA T, *et al.* Loss of the conserved PKA sites of SIK1 and SIK2 increases sleep need[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8676.
- [67] FUNATO H, MIYOSHI C, FUJIYAMA T, *et al.* Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 378–383.
- [68] FUNATO H, YANAGISAWA M. Hunt for mammalian sleep-regulating genes[J]. *Brain Sci Adv*, 2022, 8(3): 173–182.
- [69] VAN DER LINDEN AM, WIENER S, YOU YJ, *et al.* The EGL-4 PKG acts with KIN-29 salt-inducible kinase and protein kinase A to regulate chemoreceptor gene expression and sensory behaviors in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Genetics*, 2008, 180(3): 1475–1491.
- [70] GRUBBS JJ, LOPES LE, VAN DER LINDEN AM, *et al.* A salt-induced kinase is required for the metabolic regulation of sleep[J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(4): e3000220.
- [71] SATYANARAYANAN SK, CHIEN YC, CHANG JP, *et al.* Me-

- latonerger agonist regulates circadian clock genes and peripheral inflammatory and neuroplasticity markers in patients with depression and anxiety[J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 85: 142 – 151.
- [72] BRAGANTINI D, SIVERTSEN B, GEHRMAN P, *et al*. Variations in circadian genes and individual nocturnal symptoms of insomnia. The HUNT study[J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36(5): 681 – 688.
- [73] CRILLY S, WITHERS SE, ALLAN SM, *et al*. Revisiting promising preclinical intracerebral hemorrhage studies to highlight re-purposable drugs for translation[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(2): 123 – 136.
- [74] MA L, MANAENKO A, OU YB, *et al*. Bosutinib attenuates inflammation via inhibiting salt-inducible kinases in experimental model of intracerebral hemorrhage on mice[J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3108 – 3116.
- [75] ZHANG R, LIU Y, ZHONG WH, *et al*. SIK2 improving mitochondrial autophagy restriction induced by cerebral ischemia-reperfusion in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 683898.
- [76] MACKENZIE KF, CLARK K, NAQVI S, *et al*. PGE(2) induces macrophage IL-10 production and a regulatory-like phenotype via a protein kinase A-SIK-CRTC3 pathway[J]. *J Immunol*, 2013, 190(2): 565 – 577.
- [77] WANG K, WANG CR, CHEN D, *et al*. The role of microglial/macrophagic salt-inducible kinase 3 on normal and excessive phagocytosis after transient focal cerebral ischemia[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(8): 439.
- [78] PANG B, MORI T, BADAWI M, *et al*. An epilepsy-associated mutation of salt-inducible kinase 1 increases the susceptibility to epileptic seizures and interferes with adrenocorticotropic hormone therapy for infantile spasms in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7927.
- [79] XU WS, ZHANG WQ, CUI LL, *et al*. Novel mutation of SIK1 gene causing a mild form of pediatric epilepsy in a Chinese patient[J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 1207 – 1219.
- [80] BADAWI M, MORI T, KURIHARA T, *et al*. Risperidone mitigates enhanced excitatory neuronal function and repetitive behavior caused by an ASD-associated mutation of SIK1[J]. *Front Mol Neurosci*, 2021, 14: 706494.
- [81] SHEN MX, LIAN NQ, SONG CC, *et al*. Different anesthetic drugs mediate changes in neuroplasticity during cognitive impairment in sleep-deprived rats via different factors[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27: e932422.

编辑:杨青/接受日期:2023-03-27