· 综　述 ·

盐诱导激酶与神经精神系统疾病相关性的研究进展

李溪[1]，　张彦可[2]

1. 济宁医学院临床医学院，山东 济宁 272000；2. 济宁医学院附属医院神经内科，山东 济宁 272000

摘要： 盐诱导激酶是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶，在能量代谢、细胞信号转导、细胞周期、肿瘤、黑素原生成等诸多方面发挥重要作用。目前大量研究表明，抑郁症、睡眠障碍、癫痫、脑卒中等疾病的发生发展与盐诱导激酶密切相关。本文将重点阐述盐诱导激酶与神经精神系统疾病相关性的研究进展。

关键词： 盐诱导激酶；昼夜节律；抑郁症；癫痫；脑卒中

中图分类号： R74　**文献标识码：** A　**文章编号：** 1674-8182(2023)05-0730-04

Research progress on the correlation between salt-inducible kinase and neuropsychiatric diseases

LI Xi*, ZHANG Yanke

** Clinical Medicine School of Jining Medical College, Jining, Shandong 272000, China*

Corresponding author: ZHANG Yanke, E-mail: g884455@126.com

Abstract: Salt-inducible kinase (SIK) is a serine/threonine protein kinase. It has been confirmed that SIK plays an important role in energy metabolism, cell signal transduction, cell cycle, tumor, melanogenesis and many other aspects. At present, a large number of studies have shown that the occurrence and development of depression, sleep disorders, epilepsy, stroke and other diseases are closely related to SIK. This article will focus on the research progress of the correlation between SIK and neuropsychiatric diseases.

Keywords: Salt-inducible kinase; Circadian rhythm; Depression; Epilepsy; Stroke

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81901324); Jining Key Research and Development Plan Project (2021YXNS057)

盐诱导激酶(salt-inducible kinase, SIK)是属于单磷酸腺苷激活蛋白激酶/蔗糖非酵解 1(adenosine monophosphate-activated protein kinase and sucrose non-fermenting 1, AMPK/SNF1)家族的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶[1]。SIK 家族包括三种亚型，SIK1、SIK2 和 SIK3，它们都可以作为神经递质传递各种刺激信号，这些刺激信号涉及细胞生长、凋亡等广泛的生物学过程[2]。以往关于 SIK 的研究重点大多集中在炎症、骨质疏松、皮肤癌、妇科肿瘤、肥胖及糖尿病等疾病上，近期的研究表明，SIK2 的过表达会导致抑郁，无法忽视 SIK 家族在神经系统疾病中的作用[3]。本篇综述围绕 SIK 的发现、结构及在神经精神系统疾病中的作用做出总结并提出展望。

1　SIK 的结构及表达

Geng 等[4]在高盐饮食的大鼠肾上腺皮质中首次发现盐诱导激酶，即现在的 SIK1。后来发现另外两种具有相似结构域的蛋白激酶 SIK2 和 SIK3。从鱼类到哺乳动物，几乎所有脊椎动物都表达三种 SIK 亚型[5]。难以置信的是，在几乎所有已测序的脊椎动物中，编码 SIK2 和 SIK3 的基因都位于同一条染色体上[3]。在小鼠中编码 SIK2 和 SIK3 的基因位于 9 号染色体上，在人类中位于 11 号染色体上，两者之间分别仅相隔 4.6 Mb 和 5.1 Mb。编码 SIK1 的基因位于一条单独的染色体上，即小鼠的 17 号染色体和人类的 21 号染色体[6]。编码 SIK2 和 SIK3 的基因在脊椎动物的进化过程中是保守的，它们之间如此紧密的联系的原因尚不清楚。

三种 SIK 都有一个 N 端蛋白激酶结构域，还有一个泛素相关结构域，然后是一个无任何可识别结构特征的长 C 端尾[7]。每个 SIK(SIK1 中 Thr182，SIK2 中 Thr175 和 SIK3 中 Thr221)的活化都需要苏氨酸残基的磷酸化。当苏氨酸残基突变为丙氨酸时可使 SIK 失活，此原理已应用于基因工程小鼠[8]。在体内，负责磷酸化苏氨酸残基的蛋白激酶是肝激酶

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.05.019

基金项目： 国家自然科学基金（81901324）；济宁市重点研发计划项目（2021YXNS057）

通信作者： 张彦可，E-mail: g884455@126.com

出版日期： 2023-05-20

B1。在缺乏肝激酶 B1 活性的细胞中,如来自肝激酶 B1 敲除小鼠的细胞,SIK 活性不显著[4]。这也证实了肝激酶 B1 的关键作用。

三种 SIK 都广泛表达。SIK1 在肾上腺皮质中含量最高,脂肪组织中 SIK2 水平最高,大脑中 SIK3 表达最高。SIK1 的表达受多种刺激的调节,包括高盐饮食、促肾上腺皮质激素、胰高血糖素、可兴奋细胞去极化和昼夜节律等[9]。它在几种非脂肪组中也有表达,例如在卵巢和肺部的肿瘤发生和发展过程中充当致癌信号递质[10]。SIK2 和 SIK3 在许多组织中呈组成性表达,与 SIK2 和 SIK3 在染色体上紧密相连有关。SIK2 多用于调节微妙的细胞信号通路,比如神经细胞炎症、脂质代谢、脑组织能量代谢等[2]。SIK3 在大脑组织中含量最高,与神经系统疾病,如睡眠障碍、自闭症、癫痫等疾病关系密切,有学者认为此基因突变是自闭症病因之一,且 SIK3 基因被称作“睡眠基因”[11-12]。由此看来,SIK 家族在神经系统中还有很多未解之谜等待探索。

2　SIK 在调节昼夜节律中的作用

昼夜节律是指机体适应外界环境中光-暗循环变化而建立的一种二十四小时制的内源性节律,由下丘脑视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)调控。昼夜节律受一组生物钟基因调节,包括 3 个 PER 基因(PER1、PER2 和 PER3)、CLOCK 基因、BMAL1 基因,以及两个植物花色素基因同系物(CRY1 和 CRY2)[13]。细胞内的昼夜节律由一系列负反馈机制调节,例如 BMAL1 和 CLOCK 是转录的正调节因子,在白天被激活,驱动负调节因子 PER 和 CRY 基因的转录,从而在细胞质中生成 PER 和 CRY 蛋白[14]。PER 和 CRY 蛋白形成蛋白复合物,进入细胞核并通过与 BMAL1 和 CLOCK 相互作用抑制自己的转录。在晚上,PER 和 CRY 蛋白被降解,一夜之间重置了分子钟[15]。这些昼夜节律是通过视网膜对光照做出反应而调整的[16]。

SIK1 和 PER1 都是环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB)依赖性基因转录的靶点,SIK1 的敲除允许 PER1 的持续转录和积累[17]。当小鼠从黑暗中到暴露在光下 60 min 时,CREB 依赖性基因的转录被激活,诱导 SCN 中 SIK1 的转录[18]。有研究在实验中用小鼠模拟时差调整,即让小鼠提前 6 h 接受光照,发现当 SIK1 被敲低时,小鼠调时差的速度加快[19]。SIK3 敲低小鼠也表现出昼夜节律异常,但与 SIK1 敲低相比,对光暗周期变化的调整和昼夜节律的调节行为会延迟 6 h 左右。另外,SIK3 的过表达会促进 PER2 的磷酸化和降解,相反,SIK3 敲低小鼠的肝脏和成纤维细胞中的 PER2 水平会升高[20]。因此,在 SIK3 敲低小鼠中,昼夜节律的周期性变得失调。并且这些敲基因小鼠 SCN 的细胞也会失去昼夜节律性。这些结果让人想起早些年在果蝇中的发现:SIK3 被确定为昼夜节律行为的调节因子,果蝇神经元中敲低 SIK3 破坏了昼夜节律和 PER 蛋白的循环[21]。

3　SIK 在抑郁症中的作用

抑郁症是当今社会最常见的一种心理疾病,以连续且长期的心情低落为主要临床特征。在美国抑郁症发病率约为 17%。慢性压力会导致易感个体出现抑郁症,SIK 在海马体中起到调节抑郁的作用,但抑郁症的潜在分子机制尚不清楚。有研究表明,CREB 的激活驱动脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)的表达以促进神经元和生长因子的存活[22]。已证实此通路在抑郁症小鼠模型中受到抑制,并在抗抑郁药物作用下 BDNF 的表达上调。慢性应激显著促进了海马 SIK2 的信使 RNA 和蛋白质表达,SIK2 在大脑神经元内的重要功能是磷酸化 CREB 转录调节共激活因子(CRTC1/2/3),使其无法转运入细胞核,影响 CRTC-CREB 复合物的形成,从而抑制 CREB 的促基因转录功能[23]。由于 CRTC-CREB 结合的缺陷,BDNF 生物合成水平及其下游信号级联反应下调,导致抑郁症。总之,海马神经元内 SIK2 通过负性调控 CRTC-CREB-BDNF 通路而介导抑郁症的发生[24]。在两种不同的抑郁小鼠模型(慢性社会挫败应激和慢性不可预测轻度应激)中,海马 SIK2 表达上调,CRTC-CREB 信号被抑制[25]。同理,阻断海马 SIK2 功能可产生显著抗抑郁效应,广谱 SIK 抑制剂 ARN-3236 在两种抑郁模型中都能诱导抗抑郁作用[26]。此外,江波课题组发现海马 SIK2 参与临床抗抑郁药物氟西汀、文拉法辛以及米氮平的药理作用[27]。

4　SIK 在癫痫中的作用

癫痫是一组反复发作的神经元高度同步化异常放电伴神经功能失调的中枢神经系统慢性脑部疾病。发育性癫痫性脑病(developmental and epileptic encephalopathy,DEE)是由脑发育障碍和癫痫发作共同致病的进行性精神运动功能障碍的罕见疾病。具有早期癫痫发作、药物控制不佳、发育迟缓停滞等的特点。严重影响患儿,尤其是婴幼儿的发育,是儿童神经系统疾病中的难题之一,其中 DEE30 更为罕见[28]。2021 年报道了 1 名患有发作性癫痫的婴儿患者,全外显子测序发现 SIK1 基因存在错义突变(c. 880G > A　chr21: 43420326　p. A294T)[29]。这是全球第 7 例 DEE30,前 6 例均在 2015 年被报道。由于在测序结果中发现了多个 SIK1 突变,因此确定了一个新的发育性癫痫亚群,并将其命名为 SIK1 综合征。代谢异常是癫痫常见病因,而 SIK1 在维持代谢稳态中起着关键作用,尽管代谢功能障碍与癫痫之间的因果关系还尚不清楚[30]。SIK1 突变的细胞表达更高水平的 6-硫酸软骨素和更低水平的腺苷[7]。硫酸软骨素蛋白多糖是中枢神经系统细胞外基质的主要成分。Yutsudo 等[31]发现过度表达 6-硫酸软骨素的小鼠更容易癫痫发作。此外,华盛顿大学的一项研究发现,SIK3 是癫痫发生过程中一个信号转导通路的中心节点,控制着神经胶质细胞钠离子和钾离子的平衡[32]。SIK3 的缺失会导致神经细胞膜内外离子失衡,从而导致神经细胞过度兴奋和癫痫发作。在 1 例孤独症谱系障碍合并癫痫患儿病例报道中,患儿及其父母全外显子测序提示 3 人外周血 SIK3 mRNA 表达显著下降[33]。

5　SIK 在脑卒中中的作用

脑卒中的定义为急性脑血管病引起的局部脑功能障碍,

其临床症候持续超过 24 h。卒中包括缺血性卒中和出血性卒中。缺血性卒中又称脑梗死,占卒中的 85%,是神经内科最常见的疾病。“抢救缺血半暗带”实际上也是减少卒中后神经元的损伤。为研究神经元损伤的机制建立了脑梗死的体外模型,在脑缺血及缺血再灌注动物模型中,SIK2 通过调节脑组织 ATP 的产生,促进脑能量代谢,进而减轻脑缺血再灌注损伤[34]。在神经元细胞缺血缺氧时,Ca^{2+} 内流激活钙依赖性蛋白激酶,进一步使 SIK2 磷酸化,磷酸化后的 SIK2 发生降解,因此 TORC 可入核与 CREB 结合成复合体,使 BDNF 表达发挥保护神经元的作用[35]。总所周知,AMP 活化的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是细胞能量变化的保守传感器,可调节线粒体氧化能力、底物利用,影响葡萄糖及脂肪酸的转运等多种途径,通过减少 ATP 消耗过程来维持能量平衡,是细胞分解代谢中的重要物质[36]。SIK2 和 AMPK 不仅具有共同的下游靶点,还可被相同的上游激酶肝激酶 B1 激活,提示 SIK2 可能具有与 AMPK 类似的功能。另有研究表明,SIK2 基因敲除小鼠的神经元对缺血缺氧刺激不太敏感,而对大脑中动脉闭塞引起的局灶性脑缺血更具抵抗力[37]。脑出血是发病率和死亡率最高的卒中亚型,炎症反应在脑出血后继发性脑损伤的发展中起重要作用。研究表明,SIK2 过表达会加重 ICH 后的炎症反应,并加重脑水肿[38]。博舒替尼(Bosutinib)是一种 FDA 批准的 SIK2 抑制剂,在阿尔兹海默症中发挥作用。此研究也证明博舒替尼可抑制 SIK2,减少炎症并减轻出血后的脑损伤。

近年来,关于 SIK 的研究越来越广泛和深入,很多研究表明,SIK 在众多神经系统疾病中起关键作用。由此设想,通过干预 SIK 的表达可能会使患者从中获益。但该因子在疾病中的作用机制仍不清楚,随着进一步研究,SIK 有望成为中枢神经系统相关疾病的诊断标志和治疗的新靶点。

利益冲突　无

参考文献

[1] Berdeaux R, Hutchins C. Anabolic and pro-metabolic functions of CREB-CRTC in skeletal muscle: advantages and obstacles for type 2 diabetes and cancer cachexia[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 535.

[2] 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.

[3] Darling NJ, Cohen P. Nuts and bolts of the salt-inducible kinases (SIKs)[J]. Biochem J, 2021, 478(7): 1377-1397.

[4] Geng JL, Zhang YH, Meng QF, et al. The role of liver kinase B1 in tumor progression through regulation of lipid metabolism[J]. Clin Transl Oncol, 2022, 24(11): 2045-2054.

[5] 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.

[6] Taub M. Salt inducible kinase signaling networks: implications for acute kidney injury and therapeutic potential[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(13): 3219.

[7] Wein MN, Foretz M, Fisher DE, et al. Salt-inducible kinases: physiology, regulation by cAMP, and therapeutic potential[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(10): 723-735.

[8] Fu Y, Ma GL, Zhang YQ, et al. HG-9-91-01 attenuates murine experimental colitis by promoting interleukin-10 production in colonic macrophages through the SIK/CRTC3 pathway[J]. Inflamm Bowel Dis, 2021, 27(11): 1821-1831.

[9] Fu XY, Tang YJ, Wu WF, et al. Exosomal microRNA-25 released from cancer cells targets SIK_1 to promote hepatocellular carcinoma tumorigenesis[J]. Dig Liver Dis, 2022, 54(7): 954-963.

[10] Charbord J, Ren LP, Sharma RB, et al. In vivo screen identifies a SIK inhibitor that induces β cell proliferation through a transient UPR[J]. Nat Metab, 2021, 3(5): 682-700.

[11] 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.

[12] Iwasaki K, Fujiyama T, Nakata S, et al. Induction of mutant *Sik3*^{Sleepy} allele in neurons in late infancy increases sleep need[J]. J Neurosci, 2021, 41(12): 2733-2746.

[13] Rosenwasser AM, Turek FW. Neurobiology of circadian rhythm regulation[J]. Sleep Med Clin, 2015, 10(4): 403-412.

[14] Ruan W, Yuan XY, Eltzschig HK. Circadian rhythm as a therapeutic target[J]. Nat Rev Drug Discov, 2021, 20(4): 287-307.

[15] Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin[J]. Nutrients, 2021, 13(10): 3480.

[16] Satyanarayanan SK, Su HX, Lin YW, et al. Circadian rhythm and melatonin in the treatment of depression[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(22): 2549-2555.

[17] Gold AK, Kinrys G. Treating circadian rhythm disruption in bipolar disorder[J]. Curr Psychiatry Rep, 2019, 21(3): 14.

[18] Serin Y, Acar Tek N. Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance[J]. Ann Nutr Metab, 2019, 74(4): 322-330.

[19] Dong D, Yang DG, Lin LM, et al. Circadian rhythm in pharmacokinetics and its relevance to chronotherapy[J]. Biochem Pharmacol, 2020, 178: 114045.

[20] Tähkämö L, Partonen T, Pesonen AK. Systematic review of light exposure impact on human circadian rhythm[J]. Chronobiol Int, 2019, 36(2): 151-170.

[21] Zee PC, Abbott SM. Circadian rhythm sleep-wake disorders[J]. Continuum(Minneap Minn), 2020, 26(4): 988-1002.

[22] 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 Psychiatry, 2019, 85(8): 650-666.

[23] Drevets WC, Wittenberg GM, Bullmore ET, et al. Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine[J]. Nat Rev Drug Discov, 2022, 21(3): 224-244.

[24] Borbély É, Simon M, Fuchs E, et al. Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(6): 1146-1186.

[25] Eduardo TQ, Angela A, Mateo L, et al. Ketamine for resistant depression: a scoping review[J]. Actas Esp Psiquiatr, 2022, 50(3): 144-159.

[26] White PF. Ketamine and depression: an old drug in search of a clinical indication[J]. J Clin Anesth, 2021, 75: 110500.

[27] Zhou GY, Hu Y, Wang AQ, et al. Fluoride stimulates anxiety-and depression-like behaviors associated with SIK_2-CRTC1 signaling dysfunction[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(45): 13618-13627.

[28] Berg AT, Mahida S, Poduri A. KCNQ2-DEE: developmental or epileptic encephalopathy? [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(3): 666-676.

[29] 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.

[30] Badawi M, Mori T, Kurihara T, et al. Risperidone mitigates enhanced excitatory neuronal function and repetitive behavior caused by an ASD-associated mutation of SIK_1[J]. Front Mol Neurosci, 2021, 14: 706494.

[31] Yutsudo N, Kitagawa H. Involvement of chondroitin 6-sulfation in temporal lobe epilepsy[J]. Exp Neurol, 2015, 274(Pt B): 126-133.

[32] Li HL, Russo A, DiAntonio A. SIK_3 suppresses neuronal hyperexcitability by regulating the glial capacity to buffer K^+ and water[J]. J Cell Biol, 2019, 218(12): 4017-4029.

[33] 贾旭凤,李佳每,李桦,等.一例孤独症谱系障碍合并癫痫患儿 SIK3 基因变异分析[J].中华医学遗传学杂志,2021,38(12): 1228-1232.
Jia XF, Li JM, Li H, et al. Analysis of SIK3 gene variation in a boy with autism spectrum disorder complicated with epilepsy[J]. Chin J Med Genet, 2021, 38(12): 1228-1232.

[34] Zhang R, Liu Y, Zhong WH, et al. SIK_2 improving mitochondrial autophagy restriction induced by cerebral ischemia-reperfusion in rats [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 683898.

[35] Klaeger S, Heinzlmeir S, Wilhelm M, et al. The target landscape of clinical kinase drugs[J]. Science, 2017, 358(6367): eaan4368.

[36] Park M, Miyoshi C, Fujiyama T, et al. Loss of the conserved PKA sites of SIK_1 and SIK_2 increases sleep need[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 8676.

[37] Liu X, Xu L, Wu J, et al. Down-regulation of SIK_2 expression alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by inhibiting autophagy through the mTOR-ULK1 signaling pathway[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2022, 42(7): 1082-1088.

[38] 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.

收稿日期: 2022-11-11　**编辑**:王国品

(上接第 729 页)

[9] 杨彬,罗建平,王小刚,等.双侧 Quadrant 通道辅助下经肌间隙入路 Dynesys 内固定术治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(6):617-622.
Yang B, Luo JP, Wang XG, et al. Dynesys internal fixation via bilateral Quadrant channel assisted intermuscular approach in the treatment of lumbar disc herniation[J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2022, 36(6): 617-622.

[10] Gu JA, Guan FL, Zhu L, et al. Risk factors of postoperative low back pain for lumbar spine disease[J]. World Neurosurg, 2016, 94: 248-254.

[11] 王帅,潘琦.微创经椎间孔入路腰椎单节段椎间融合术后疼痛增加的危险因素分析[J].颈腰痛杂志,2021,42(5):705-707.
Wang S, Pan Q. Risk factors of increased pain after minimally invasive transforaminal lumbar interbody fusion[J]. J Cervicodynia Lumbodynia, 2021, 42(5): 705-707.

[12] 万国立,史晨辉,王维山,等.全膝关节置换后慢性疼痛影响因素的回顾性分析[J].中国组织工程研究,2023,27(4):558-564.
Wan GL, Shi CH, Wang WS, et al. Retrospective analysis of the influencing factors of chronic pain after total knee arthroplasty[J]. Chin J Tissue Eng Res, 2023,27(4):558-564.

[13] Lopes A, Seligman Menezes M, Antonio Moreira de Barros G. Chronic postoperative pain: ubiquitous and scarcely appraised: narrative review[J]. Braz J Anesthesiol, 2021, 71(6): 649-655.

[14] 吴元刚,曾羿,李明阳,等.不同阶段骨关节炎滑膜组织中肾素、血管紧张素转换酶及血管紧张素受体 1、2 的表达研究[J].中国修复重建外科杂志,2020,34(3):362-366.
Wu YG, Zeng Y, Li MY, et al. Expressions of Renin, angiotensin converting enzyme, angiotensin receptor 1, and angiotensin receptor 2 in synovial tissue of osteoarthritis at different stages[J]. Chin J Reparative Reconstr Surg, 2020, 34(3): 362-366.

[15] Anand U, Yiangou Y, Sinisi M, et al. Mechanisms underlying clinical efficacy of Angiotensin II type 2 receptor(AT2R) antagonist EMA401 in neuropathic pain: clinical tissue and in vitro studies [J]. Mol Pain, 2015, 11: 38.

[16] 陈帆,王迪,杨歆璐,等.术前血浆血管紧张素Ⅱ2 型受体浓度与全膝关节置换术后慢性疼痛的相关性[J].临床麻醉学杂志,2021,37(5):475-479.
Chen F, Wang D, Yang XL, et al. Correlation between concentration of preoperative angiotensin Ⅱ type 2 receptor and chronic post-surgical pain after total knee arthroplasty[J]. J Clin Anesthesiol, 2021, 37(5): 475-479.

[17] Wei JT, Zhang YN, Liu YQ, et al. Construction and validation of a risk-scoring model that preoperatively predicts lymph node metastasis in early gastric cancer patients[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(11): 6665-6672.

收稿日期: 2022-10-26　**修回日期**:2022-12-16　**编辑**:叶小舟