

nesfatin-1 在摄食、糖代谢、精神情绪调节中作用的研究进展

王高华¹, 魏艳艳¹, 王惠玲¹, 桂瑰¹, 李江波²

1. 武汉大学人民医院精神卫生中心, 湖北 武汉 430060;

2. 芜湖市第二人民医院临床心理科, 安徽 芜湖 241000

关键词: nesfatin-1; 摄食; 糖代谢; 抑郁症; 焦虑症

中图分类号: R 395.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2015)06-0804-04

近年来随着分子生物学的快速发展,大量食欲调节因子被发现,并得到广泛关注和研究。其中既包括促进食欲的因子,如神经肽 Y(NPY)、刺鼠相关蛋白(AgPR)、胃饥饿素(ghrelin)等;也包括抑制食欲的因子,如瘦素(leptin)、缩胆囊素(CCK)、 α 促黑皮质素(α -MSH)、可卡因-苯丙胺调节肽(CART)等。2006年日本 Oh-I 研究组发现了一种新的摄食调节因子,并命名为 nesfatin-1^[1]。随后大量研究发现其中枢及外周均广泛分布且功能多样,不仅能显著抑制摄食,在糖代谢、睡眠、认知、情绪等重要功能的调节中均有重要作用。本文就 nesfatin-1 在摄食、糖代谢、精神情绪调节等方面的研究进展作一综述。

1 nesfatin-1 的结构与分布

1.1 nesfatin-1 的结构 nesfatin-1 的前体是 NEFA 基因编码的 EF 手型结合蛋白 NUCB2(核组蛋白)。NUCB2 由 24 个氨基酸构成的多肽和 396 个氨基酸构成的蛋白所组成,其在激素原转化酶(PC3/1 和 PC2)作用下裂解为三个片段,nesfatin-1(1-82 残基)、nesfatin-2(85-163 残基)、nesfatin-3(166-396 残基)。予大鼠侧脑室分别注入这 3 个片段,仅 nesfatin-1 能发挥抑食作用,并且仅 nesfatin-1 特异性抗体 nesfatin Ab-24 能促进大鼠摄食^[1-2]。进一步研究发现,此因子是由 N 端(N23,1-23 残基)、中间片段(M30,24-53 残基)、C 端(C29,54-82 残基)3 个部分构成,其中仅 M30 可发挥抑食作用,提示 M30 是 nesfatin-1 发挥作用的关键区域^[2]。

1.2 nesfatin-1 的分布 原位杂交、免疫组化、逆转录聚合酶链式反应等技术的应用使研究者在中枢以及外周多个部位发现了 nesfatin-1 的表达。中枢神经系统研究发现,其在大鼠下丘脑弓状核(ARC)、室旁核(PVN)、视上核(SON)、下丘脑背内侧核(DMH)、下丘脑外侧区(LHA)均有表达^[3]。此外在脑干的中缝苍白核、中缝隐核、蓝斑核(LC)、动眼神经副核(E-W 核)、迷走神经背核(DMN)、孤束核(NTS)以及脊髓两侧的

交感和副交感神经元中亦有广泛分布^[3]。关于小鼠的研究发现了一些表达 nesfatin-1 的新的区域:前嗅核、伏核、尾状核、杏仁核、下橄榄核、面神经核等^[4]。在外周,nesfatin-1 广泛分布于皮下脂肪组织、胰岛、胃黏膜腺、十二指肠黏膜下布氏腺、脑垂体、睾丸、卵巢等部位,并发现其与 ghrelin 共表达于胃黏膜 X/A 样细胞^[5]。此外有研究发现,nesfatin-1 能以非饱和形式穿透血-脑屏障^[6]。nesfatin-1 在体内的广泛分布提示其可能具有多种生理功能。

2 nesfatin-1 与摄食

研究发现,侧脑室注射 nesfatin-1 可呈时间剂量依赖性的抑制大鼠摄食,持续第三脑室灌注 nesfatin-1 可使大鼠体重及白色脂肪组织显著降低。此外,腹腔、皮下注射 nesfatin-1 均能使小鼠摄食量明显下降^[7]。同时有研究发现 nesfatin-1 可呈剂量依赖性抑制大鼠饮水行为,推测其可能与水、电解质平衡有关^[8]。饥饿状态下下丘脑视上核、室旁核中 nesfatin-1 免疫活性神经元及 NUCB2 mRNA 表达水平明显降低,而再进食又能重新激活这些神经元,使 c-fos 水平明显回升^[9]。

2.1 肥胖者体内 nesfatin-1 水平 笔者参与的一项研究发现,不增加运动的情况下长期(4周)用高脂肪饮食喂养所致的肥胖小鼠,其血浆 nesfatin-1 水平较对照组明显下降^[10]。Guo 等^[11]研究显示肥胖病人血浆 nesfatin-1 水平显著低于对照组,与体质指数(BMI)呈负相关,饮食控制及针灸使体重下降后 nesfatin-1 水平明显升高。Abaci 等^[12]对肥胖儿童的研究亦发现同样的结果,肥胖组血清 nesfatin-1 水平显著低于对照组,并与 BMI 标准差评分(BMI-SDS)呈负相关。Ozkan 等^[13]对 nesfatin-1 与 BMI 的关系作了更详细的研究,其发现从低体重组(BMI < 18.5 kg/m²)到正常体重组(BMI 18.5 ~ 24.9 kg/m²)再到超体重组(BMI 25 ~ 29.9 kg/m²),血清 nesfatin-1 呈逐渐升高趋势,但无统计学差异;肥胖组(BMI 30 ~ 39.9 kg/m²)和病态肥胖组(BMI > 40 kg/m²)血清 nesfatin-1 水平明显低于正常体重组和超体重组,具有统计学差异。而 Anwar 等^[14]对肥胖儿童及青少年的研究结果却与以上研究不同,其发现肥胖组血清 nesfatin-1 水平显著高于对照组,并与血清胰岛素水平、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、BMI-SDS、体脂比率、脂肪含量呈正相关。

2.2 nesfatin-1 抑制摄食的作用机制 关于 nesfatin-1 抑制摄食的作用机制, Oh-I 等^[1-2] 研究发现其是独立于瘦素通路, 与下丘脑黑皮质信号通路有关。Yosten 等^[15] 发现 nesfatin-1 的抑食作用可被催产素受体拮抗剂 OVT 及促肾上腺皮质激素释放激素 CRF2 受体拮抗剂所消除, 并推测催产素通路及 CRF 可能是黑皮质系统的下游介质, nesfatin-1 激活黑皮质系统, 反过来黑皮质系统再通过催产素通路及 CRF 发挥作用。Wang 等^[16] 发现杏仁核注射 nesfatin-1 能兴奋大部分胃扩张敏感神经元, 并呈剂量依赖性抑制胃蠕动, 而预先应用黑皮质素 3/4 受体拮抗剂 SHU919 可阻断上述反应, 其推测 nesfatin-1 能通过黑皮质通路调节胃扩张敏感神经元的兴奋性及胃蠕动从而抑制摄食。此外, nesfatin-1 可以调节迷走神经复合体 (DVC) 中葡萄糖敏感神经元和胃扩张敏感神经元的兴奋性, 使其放电频率增加, 强化饱感信号, 推测这可能是 nesfatin-1 抑制摄食的机制之一^[17]。迷走神经与胃肠道活动密切相关, 迷走神经阻滞剂辣椒素可消除 nesfatin-1 的抑食效应, 且研究发现 nesfatin-1 能明显减慢大鼠胃排空, 抑制胃平滑肌机械收缩活动, 抑制胃酸分泌, 据此推测 nesfatin-1 可能是通过迷走神经对胃肠道进行调节而发挥抑食作用^[18-19]。此外, 以往研究发现 NPY 能明显促进摄食, 而 nesfatin-1 能通过 ATP 敏感的钾离子通道促使 ARC 中 NPY 神经元超极化, 这可能是 nesfatin-1 抑制摄食机制之一^[20]。Inhoff 等^[21] 发现持续性外周注射 ghrelin 与脱酰基化 ghrelin 能够激活弓状核 nesfatin-1 神经元, 并推测 nesfatin-1 神经元可能参与脱酰基化 ghrelin 阻断 ghrelin 的促进摄食作用的过程。

3 nesfatin-1 与糖代谢

Su 等^[22] 研究发现, nesfatin-1 具有抗高血糖作用, 静脉注射 nesfatin-1 可呈时间、剂量依赖性的降低 db/db 小鼠的血糖水平, 但对于血糖正常的小鼠并无此效应。此外, Catak 等^[23] 在代谢综合征 (MetS) 的大鼠研究中发现其血清及生殖腺中 nesfatin-1 水平均明显升高。说明 nesfatin-1 对血糖的调节具有重要意义。

3.1 2 型糖尿病小鼠模型 nesfatin-1 水平 在高脂饮食及 STZ 注射所致 2 型糖尿病 (T2DM) 小鼠模型研究中发现, 其胃黏膜及血浆 nesfatin-1 水平显著高于非糖尿病组, 而下丘脑 PVN 及 SON 中 nesfatin-1 表达水平却较对照组显著下降, 研究者认为其外周水平的增加是为了促进代谢平衡而对中枢的一种代偿作用; 并且研究发现持续 6 d 静脉注射 nesfatin-1 后, 糖尿病小鼠的血糖、胰岛素水平、HOMA-IR 呈剂量依赖性下降, 同时升高的血浆 nesfatin-1 水平也逐渐下降恢复正常^[24]。

3.2 T2DM 患者 nesfatin-1 水平 关于 T2DM 患者 nesfatin-1 水平的研究, Zhang 等^[25] 发现初诊 T2DM 及糖耐量受损 (IGR) 患者血浆 nesfatin-1 显著高于正常人, T2DM 较 IGR 患者有进一步升高趋势。而 Li 等^[26] 研究结果却相反, 其发现 T2DM 患者血浆 nesfatin-1 水平明显低于对照组。经对比发现 Li 等^[26] 的研究对象病程较长, 而 Zhang 等^[25] 的研究对象均是初诊糖尿病, 因此推测 nesfatin-1 可能是 T2DM 初期一种保护因子, 代偿性的分泌增加, 并可能像胰岛素一样出现抵抗, 但随着

T2DM 病程延长病情进一步发展, nesfatin-1 可能出现分泌障碍, 导致水平下降。

3.3 nesfatin-1 调节血糖的作用机制 nesfatin-1 对血糖的调节机制可能与胰岛素有关。动物实验研究发现, NUCB2 在胰岛 β 细胞中与胰岛素存在共表达, 外周血糖升高能促进大鼠胰岛内 NUCB2 表达增加^[27]。Gonzalez 等^[28] 发现 nesfatin-1 能显著促进经高糖孵化的小鼠离体胰岛组织分泌胰岛素, 而对于低糖条件下的胰岛素分泌并无影响。Nakata 等^[29] 发现 nesfatin-1 可能是通过活化 L 型钙离子通道, 促进 Ca^{2+} 内流, 从而增强胰岛素分泌发挥调节血糖的作用。Su 等^[22] 研究发现 nesfatin-1 降低血糖的作用与胰岛素通路密切相关, 胰岛素信号通路中过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ) 拮抗剂与腺苷酸活化激酶 (AMPK) 抑制剂均能阻断 nesfatin-1 的降血糖作用。Yang 等^[30] 的研究表明 nesfatin-1 可能是通过激活胰岛素受体 (InsR)/胰岛素受体底物 (IRS-1)/AMPK/Akt 激酶 (Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 2 (TORC2) 通路, 抑制肝糖异生, 促进肌肉糖摄取, 从而改善胰岛素抵抗 (IR), 增加胰岛素敏感性 (IS)。

Wu 等^[31] 在研究下丘脑 nesfatin-1/NUCB2 表达被抑制的大鼠模型中发现, 与对照组相比, 其摄食量和肝脏葡萄糖流量显著增加, 外周组织糖摄取量降低, 葡萄糖-6-磷酸酶 (G-6-P) 和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 表达增加, 肝脏、骨骼肌中 InsR、IRS-1 水平及 Akt 磷酸化水平均降低, 且雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)、信号转导及转录活化因子 (STAT3) 磷酸化水平明显下降, 推测中枢 nesfatin-1/NUCB2 对糖代谢及胰岛素敏感性的调节与激活 mTOR-STAT3 信号通路有关。此外, Dong 等^[24] 推测 nesfatin-1 调节血糖的作用与改善脂肪酸代谢紊乱有关, 长期高水平游离脂肪酸会导致骨骼肌胰岛素抵抗, 研究发现 nesfatin-1 可能通过激活 AMPK-ACC (乙酰辅酶 A 羧化酶) 通路来调节脂肪酸代谢, 从而降低血糖, 改善胰岛素抵抗。

4 nesfatin-1 与精神情绪调节

新陈代谢水平可影响一个人的情绪, 情绪亦能改变其摄食量。研究发现食欲调节因子如 NPY、ghrelin、leptin、5-HT、CART、TRH、MSH、CRH 等不仅能够调节摄食, 同时在情绪调节方面亦有重要作用^[32]。上述因子在情绪方面的研究已经比较广泛, 而近年新发现的摄食调节因子 nesfatin-1 对情绪作用的研究也取得了新的进展。

4.1 nesfatin-1 与应激、睡眠 Merali 等^[33] 研究发现侧脑室注射 nesfatin-1 会使大鼠出现明显的焦虑恐惧行为; 此外压力应激如束缚刺激、腹部手术、脂多糖注射等均能引起中缝核、蓝斑核、动眼神经副核中 nesfatin-1 表达增加^[32-34]。并且 nesfatin-1 在睡眠调节中亦发挥一定作用, 快速眼动睡眠 (REMS) 剥夺的大鼠丘脑背外侧核 (DLH) 中 nesfatin-1 及其 mRNA 水平明显下降, 而再给予睡眠又使其水平回升^[35]。

4.2 抑郁、焦虑等患者 nesfatin-1 水平 在抑郁症的研究中发现, MDD 患者的血浆 nesfatin-1 水平明显高于对照组, 且与抑郁程度呈正相关^[36]; 对惊恐障碍及强迫症患者的研究亦发现血浆 nesfatin-1 水平较健康对照明显升高^[37-38]。此外关于肥

胖女性 nesfatin-1 水平与焦虑状态关系的研究显示,高焦虑水平的肥胖女性血浆 nesfatin-1 水平显著高于低焦虑水平的肥胖女性,且与焦虑程度呈正相关^[39]。而一项关于广泛性焦虑障碍(GAD)男性患者的研究得出了相反的结果,其血浆 nesfatin-1 水平明显低于健康对照组^[40]。Bloem 等^[41]研究发现抑郁自杀男性 E-W 核中 NUCB2 mRNA 表达水平明显高于正常对照组,但在自杀女性中表达水平却较对照组显著降低。nesfatin-1 与精神性进食障碍也有一定关系,研究发现神经性厌食患者的血浆 nesfatin-1 水平明显下降。此外,nesfatin-1 可能对癫痫发作亦有影响,Aydin 等^[42]研究发现广泛性癫痫发作的患者血浆、唾液 nesfatin-1 水平均明显升高,抗癫痫治疗后其水平明显降低,但仍高于健康对照组。

4.3 nesfatin-1 调节情绪的作用机制 nesfatin-1 对情绪的调节作用可能与下丘脑—垂体—肾上腺素轴(HPA 轴)有关^[43]。研究发现脑室内注射 nesfatin-1 会使外周血清中压力调节激素促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇水平明显升高,而 ACTH、皮质醇均为 HPA 轴重要组成部分,并且研究发现肾上腺摘除会引起 PVN 中 NUCB2 mRNA 表达增加^[44]。此外,Goebel 等^[34]研究发现大部分应激反应能激活中缝核与蓝斑核内 nesfatin-1 神经元,中缝核是脑内 5-HT 信号系统的关键区域,蓝斑核是脑内合成去甲肾上腺素的主要部位,均与压力应激密切相关。Yoshida 等^[45]认为 nesfatin-1 通过激活中缝核 5-HT 能神经元与蓝斑核去甲肾上腺素能神经元,然后激活室旁核 CRF 能神经元,从而激活 HPA 轴。以往研究发现黑皮质信号系统能够通过促进 ACTH 分泌及抑制 GABA 神经元而产生焦虑反应,Oh-I 等发现脑室内注射 a-MSH 能促使室旁核 NUCB2 基因表达,并认为 nesfatin-1 导致焦虑、恐惧的反应与激活黑皮质信号通路有关^[1,33]。Li 等^[46]研究发现,nesfatin-1 可使大多数黑质中多巴胺能神经元超级化,降低多巴胺能神经元的兴奋性。此外,nesfatin-1 对情绪的调节可能与抑制 NPY 有关,动物实验研究发现 NPY 具有抗焦虑、抗抑郁的作用,而 nesfatin-1 可使 NPY 神经元超级化,从而抑制其活性^[20]。

5 展望与小结

近年来研究显示,摄食、糖代谢、情绪之间存在着交叉作用,与此有关的疾病如肥胖、糖尿病、抑郁症等往往易发生共病,但目前其共病的发病机制并未完全阐明。糖代谢和情绪调节都与摄食调节因子有一定关联,随着对 nesfatin-1 的进一步研究,可能有助于揭示其共病的发病机制。同时,研究发现 nesfatin-1 能够以非饱和形式自由通过血脑屏障,这为将来外周应用 nesfatin-1 提供了可能。随着研究的深入,不断揭示肥胖、糖尿病、抑郁焦虑等疾病的病理生理改变,nesfatin-1 有望成为这些疾病临床诊断和治疗的新靶点。

参考文献

[1] Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus [J]. *Nature*, 2006, 443 (7112): 709 - 712.

[2] Shimizu H, Oh-I S, Hashimoto K, et al. Peripheral administration of

nesfatin-1 reduces food intake in mice: the leptin-independent mechanism [J]. *Endocrinology*, 2009, 150 (2): 662 - 671.

- [3] Goebel-Stengel M, Wang L. Central and peripheral expression and distribution of NUCB2/nesfatin-1 [J]. *Curr Pharm Des*, 2013, 19 (39): 6935 - 6940.
- [4] Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, et al. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication [J]. *Brain Res*, 2011, 1396: 20 - 34.
- [5] Cao X, Liu XM, Zhou LH. Recent progress in research on the distribution and function of NUCB2/nesfatin-1 in peripheral tissues [J]. *Endocr J*, 2013, 60 (9): 1021 - 1027.
- [6] Pan W, Hsueh H, Kastin AJ. Nesfatin-1 crosses the blood-brain barrier without saturation [J]. *Peptides*, 2007, 28 (11): 2223 - 2228.
- [7] Shimizu H, Oh-I S, Okada S, et al. Nesfatin-1: an overview and future clinical application [J]. *Endocr J*, 2009, 56 (4): 537 - 543.
- [8] Yosten GL, Redlinger L, Samson WK. Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking [J]. *J Neuroendocrinol*, 2012, 24 (7): 1078 - 1084.
- [9] Kohno D, Nakata M, Maejima Y, et al. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding [J]. *Endocrinology*, 2008, 149 (3): 1295 - 1301.
- [10] Chaolu H, Asakawa A, Ushikai M, et al. Effect of exercise and high-fat diet on plasma adiponectin and nesfatin levels in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2011, 2 (2): 369 - 373.
- [11] Guo Y, Xing M, Sun W, et al. Plasma nesfatin-1 level in obese patients after acupuncture: a randomised controlled trial [J]. *Acupunct Med*, 2014, 32 (4): 313 - 317.
- [12] Abaci A, Catli G, Anik A, et al. The relation of serum nesfatin-1 level with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children [J]. *Pediatr Diabetes*, 2013, 14 (3): 189 - 195.
- [13] Ozkan Y, Timurkan ES, Aydin S, et al. Acylated and desacylated ghrelin, preptin, leptin, and nesfatin-1 Peptide changes related to the body mass index [J]. *Int J Endocrinol*, 2013: 236085.
- [14] Anwar GM, Yamamah G, Ibrahim A, et al. Nesfatin-1 in childhood and adolescent obesity and its association with food intake, body composition and insulin resistance [J]. *Regul Pept*, 2014, 188: 21 - 24.
- [15] Yosten GL, Samson WK. The anorexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2010, 298 (6): R1642 - R1647.
- [16] Wang Q, Guo F, Sun X, et al. Effects of exogenous nesfatin-1 on gastric distention-sensitive neurons in the central nucleus of the amygdala and gastric motility in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 582: 65 - 70.
- [17] Dong J, Guan HZ, Jiang ZY, et al. Nesfatin-1 influences the excitability of glucosensing neurons in the dorsal vagal complex and inhibits food intake [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (6): e98967.
- [18] Xia ZF, Fritze DM, Li JY, et al. Nesfatin-1 inhibits gastric acid secretion via a central vagal mechanism in rats [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303 (5): G570 - G577.
- [19] Tian ZB, Deng RJ, Sun GR, et al. Expression of gastrointestinal nesfatin-1 and gastric emptying in ventromedial hypothalamic nucleus- and ventrolateral hypothalamic nucleus-lesioned rats [J]. *World J*

- Gastroenterol, 2014, 20(22):6897-6905.
- [20] Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus[J]. Brain Res, 2008, 1230:99-106.
- [21] Inhoff T, Mönnikes H, Noetzel S, et al. Desacyl ghrelin inhibits the orexigenic effect of peripherally injected ghrelin in rats[J]. Peptides, 2008, 29(12):2159-2168.
- [22] Su Y, Zhang J, Tang Y, et al. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 391(1):1039-1042.
- [23] Catak Z, Aydin S, Sahin I, et al. Regulatory neuropeptides (ghrelin, obestatin and nesfatin-1) levels in serum and reproductive tissues of female and male rats with fructose-induced metabolic syndrome[J]. Neuropeptides, 2014, 48(3):167-177.
- [24] Dong J, Xu H, Xu H, et al. Nesfatin-1 stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase in STZ-induced type 2 diabetic mice[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e83397.
- [25] Zhang Z, Li L, Yang M, et al. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2012, 120(2):91-95.
- [26] Li QC, Wang HY, Chen X, et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans[J]. Regul Pept, 2010, 159(1/3):72-77.
- [27] Foo KS, Brauner H, Ostenson CG, et al. Nucleobindin-2/nesfatin in the endocrine pancreas: distribution and relationship to glycaemic state[J]. J Endocrinol, 2010, 204(3):255-263.
- [28] Gonzalez R, Reingold BK, Gao X, et al. Nesfatin-1 exerts a direct, glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet β - and MIN6 cells[J]. J Endocrinol, 2011, 208(3):R9-R16.
- [29] Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, et al. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca^{2+} influx through L-type channels in mouse islet β -cells[J]. Endocr J, 2011, 58(4):305-313.
- [30] Yang M, Zhang Z, Wang C, et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance[J]. Diabetes, 2012, 61(8):1959-1968.
- [31] Wu D, Yang M, Chen Y, et al. Hypothalamic nesfatin-1/NUCB2 knockdown augments hepatic gluconeogenesis that is correlated with inhibition of mTOR-STAT3 signaling pathway in rats[J]. Diabetes, 2014, 63(4):1234-1247.
- [32] Bali A, Singh N, Jaggi AS. Neuropeptides as therapeutic targets to combat stress-associated behavioral and neuroendocrinological effects[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2014, 13(2):347-368.
- [33] Merali Z, Cayer C, Kent P, et al. Nesfatin-1 increases anxiety- and fear-related behaviors in the rat[J]. Psychopharmacology (Berl), 2008, 201(1):115-123.
- [34] Goebel M, Stengel A, Wang L, et al. Restraint stress activates nesfatin-1-immunoreactive brain nuclei in rats[J]. Brain Res, 2009, 1300:114-124.
- [35] Vas S, údor C, Könczöl K, et al. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats[J]. PLoS One, 2013, 8(4):e59809.
- [36] Ari M, Ozturk OH, Bez Y, et al. High plasma nesfatin-1 level in patients with major depressive disorder[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2011, 35(2):497-500.
- [37] Bez Y, Ari M, Ozturk O H, et al. Plasma Nesfatin-1 Level May Be Associated with Disease Severity in Patients with Panic Disorder[J]. Klinik Psikofarmakol Bulteni, 2010, 20(4):288-292.
- [38] Bez Y, Ari M, Ozturk O, et al. Increased Plasma Nesfatin-1 Level in Patients with Obsessive Compulsive Disorder[J]. Klinik Psikofarmakol Bulteni, 2012, 22(1):5-9.
- [39] Hofmann T, Stengel A, Ahnis A, et al. NUCB2/nesfatin-1 is associated with elevated scores of anxiety in female obese patients[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013, 38(11):2502-2510.
- [40] Gunay H, Tutuncu R, Aydin S, et al. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with generalized anxiety disorder[J]. Psychoneuroendocrinology, 2012, 37(12):1949-1953.
- [41] Bloem B, Xu L, Morava E, et al. Sex-specific differences in the dynamics of cocaine- and amphetamine-regulated transcript and nesfatin-1 expressions in the midbrain of depressed suicide victims vs. controls[J]. Neuropharmacology, 2012, 62(1):297-303.
- [42] Aydin S, Dag E, Ozkan Y, et al. Nesfatin-1 and ghrelin levels in serum and saliva of epileptic patients: hormonal changes can have a major effect on seizure disorders[J]. Mol Cell Biochem, 2009, 328(1/2):49-56.
- [43] Gonzalez R, Shepperd E, Thiruppugazh V, et al. Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish[J]. Biol Reprod, 2012, 87(4):84.
- [44] Könczöl K, Bodnár I, Zelena D, et al. Nesfatin-1/NUCB2 may participate in the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rats[J]. Neurochem Int, 2010, 57(3):189-197.
- [45] Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, et al. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Aging (Albany NY), 2010, 2(11):775-784.
- [46] Li C, Zhang F, Shi L, et al. Nesfatin-1 decreases excitability of dopaminergic neurons in the substantia nigra[J]. J Mol Neurosci, 2014, 52(3):419-424.

收稿日期:2015-01-27 修回日期:2015-02-28 编辑:石嘉莹