

nesfatin-1 的神经内分泌作用研究进展

王高华¹, 张楠¹, 王惠玲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

摘要: nesfatin-1 是 2006 年被发现的一种食欲抑制因子, 其广泛分布在中枢神经系统及外周组织中。越来越广泛的研究发现 nesfatin-1 不仅具有抑制摄食作用, 还具有其他神经内分泌作用, 可以参与到情绪、应激反应、炎症反应、心血管系统及生殖等多种生理、病理作用中。本文分别对中枢及外周 nesfatin-1 的神经内分泌作用及其机制的研究进展作一综述。

关键词: nesfatin-1; 神经内分泌; 摄食; 精神; 糖代谢; 心血管

中图分类号: R 589.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2018)02-0261-05

nesfatin-1 是日本学者 Oh-I 于 2006 年首先发现的食欲抑制因子, 是核连蛋白 2 (NUCB2) 通过前激素原转化酶裂解产生的 82 个氨基酸的蛋白, 其在脊椎动物中具有高度同源性^[1]。nesfatin-1 广泛分布在中枢神经系统, 包括下丘脑室旁核 (PVN)、视上核 (SON)、弓状核 (ARC), 脑中缝核 (DN)、蓝斑核 (LC)、伏核 (ACB) 等摄食、情绪相关中枢, 及外周胃十二指肠、心肌、脂肪及生殖系统中^[2-4]。外周或中枢给予 nesfatin-1 不仅可以显著抑制摄食, 还可广泛参与神经内分泌调节, 包括对中枢系统的调控, 如情绪、睡眠及癫痫等, 以及参与外周多个系统功能的调节, 如糖脂代谢, 心血管系统, 生殖系统, 甚至癌症^[3]的发生。本文拟对 nesfatin-1 在上述生理功能或疾病中所起到的神经内分泌调节作用做一综述, 为今后的临床及基础研究提供有益参考。

1 中枢 nesfatin-1 的神经内分泌作用

1.1 nesfatin-1 对中枢抑食的神经内分泌作用 Oh-I 等^[1]首先发现 nesfatin-1 的抑制摄食作用, 侧脑室注射 nesfatin-1 抑制大鼠摄食呈时间剂量依赖性, 缓慢持续注射 nesfatin-1 可使大鼠体重显著降低, 进一步证实其作用机制与黑皮质素信号通路有关^[5]。Xu 等^[6]实验显示电刺激弓状核及在下丘脑外侧区注射 nesfatin-1 可以抑制胃排空和胃分泌; 电生理学实验发现, 向大鼠迷走神经复合体区微量注射 nesfatin-1, 可使胃扩张敏感神经元放电频率显著增加而增强饱感信号, 使大鼠摄食减少^[7]。此外, nesfatin-1 可部分介导顺铂引起的大鼠厌食机制^[8]。然而在瘦素与 nesfatin-1 是否相互独立的研究之间存在争议。研究发现 nesfatin-1 瘦素受体基因突变的 Zack 小鼠依然可以抑制摄食, 提出 nesfatin-1 可能独立于瘦素信号系统发挥饮食调控作用^[5]。另有研究阐明瘦素可以通过直接作用于 PVN 和间接通过 ARC 中阿片-促黑素细胞皮质激素原 (POMC) 到 PVN 激活 NUCB2/nesfatin-1, 从而发挥厌食功

能^[9]。说明 nesfatin-1 可能是瘦素引起抑制摄食作用的下游通路, 是瘦素抑食的途径之一, 而 nesfatin-1 除了介导瘦素途径还可以通过其他机制抑制摄食。有研究显示促肾上腺皮质激素释放因子 2 (CRF2) 受体依赖途径、催产素能信号通路及多巴胺奖赏通路、ARC 中神经 Y 神经元超极化等机制与 nesfatin-1 抑食作用相关^[10-13]。研究发现 nesfatin-1 可能与水、电解质平衡有关, 且该作用独立于其抑制饮食的作用^[14]。

1.2 nesfatin-1 对精神情绪的神经内分泌作用 nesfatin-1 与应激、情绪、睡眠甚至癫痫等密切相关。研究显示大鼠侧脑室 (ICV) 注射 nesfatin-1 可导致其焦虑和恐惧相关的行为^[15]。另有研究表明, 慢性不可预见应激 (CUMS) 可引起血浆及脑中 nesfatin-1 升高, 急性束缚应激可导致 nesfatin-1 在 SON、PVN、延髓腹外侧区、孤束核 (NST)、LC 等脑区的表达增加, 但外周血浆表达无明显变化, 说明压力应激通过激活中枢 nesfatin-1 神经元表达来影响自主神经系统及应激相关行为, 而长时间应激还可以改变外周 nesfatin-1 浓度^[16-17]。此外腹部手术也可以引起 DN、LC、动眼神经副核 (E-W) 中 nesfatin-1 表达增加^[18]。此外, Bloem 等^[19]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, 但在自杀女性中其表达水平却较对照组显著降低。这种性别差异可能是由于饮食差异或抽样误差造成, 同时为研究抑郁症发病率的性别差异提供了线索。在中枢神经系统中 nesfatin-1 在睡眠调节中亦发挥一定作用, 快速眼动睡眠剥夺的大鼠丘脑背外侧核中 nesfatin-1 及其 mRNA 水平明显下降, 而再给予睡眠又使其水平回升^[20]。nesfatin-1 可能对癫痫发作亦有影响, 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^[21]。

1.3 nesfatin-1 对心血管系统的神经内分泌作用 大鼠侧脑室注射 nesfatin-1 可以使肾交感神经活性增强, 而该作用可以由黑皮质素 3 和 4 受体拮抗剂 SHU9119 阻断, 因此 nesfatin-1 对交感神经的作用也许依赖于黑皮质素^[22]。中枢注射 nesfatin-1 激活促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 进而升高血压^[22]。nesfatin-1 引起的 CRH 介导的升压作用受到催产素受体拮抗剂鸟氨酸加压素或者 CRF-2 受体拮抗剂 astressin2b 所阻断, 因此认为催产素可以介导此通路, 然而促黑激素

(α -MSH)介导的升压效果却不被二者阻断,所以认为 α -MSH 是独立于 CRF-催产素系统外的介导 nesfatin-1 引起升压效果的信号^[22]。nesfatin-1 也可以上调中部孤束核(mNST)神经元的兴奋性,对其自主神经功能进行调节,从而导致高血压和心动过速,该效果可以通过外周非特异性的 α -肾上腺素拮抗剂酚妥拉明阻断^[23],提示 nesfatin-1 的升压作用还与肾上腺素有关。Yilmaz 等^[24]研究显示 nesfatin-1 对失血性低血压大鼠也有升压作用,无论是正常血压大鼠还是失血性低血压大鼠,中枢注射 nesfatin-1 可以通过增加血浆儿茶酚胺、血管加压素和肾素浓度来升高血压。以上研究结果表明,nesfatin-1 可以在生理或病理情况下通过多条通路介导升压效应。

1.4 nesfatin-1 对生殖系统的神经内分泌作用 NUCB2/nesfatin-1 可能对生殖激素调节起重要作用。研究发现,在初情期过渡时期,下丘脑 Nesfatin-1 mRNA 及其蛋白在 PVN、SON 和下丘脑外侧区(LHA)表达明显升高^[25]。初情前期大鼠侧脑室注射 nesfatin-1 则可以使闭经开启时间提前,显著提升垂体及血清黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)的表达,使初情时间提前,而对成年期大鼠却无调节作用^[25]。提示 nesfatin-1 对初情期动物生殖激素起调节作用。

2 外周 nesfatin-1 神经内分泌作用

2.1 nesfatin-1 对抑食的神经内分泌作用 nesfatin-1 在消化系统及脂肪组织中广泛表达,其与生长激素促分泌素受体的内源性配体 ghrelin 在大鼠 X/A 样细胞以及人类 P/D1 细胞中共表达,因此推测其具有外周调节摄食的作用^[4]。Shimizu 等^[5]向小鼠外周注射 nesfatin-1 后观察到摄食水平的下降,nesfatin-1 可能通过具有厌食性作用的 NST 内 POMC 神经元及可卡因-苯丙胺调节转录子(CART)神经元而发挥抑食作用。

2.2 nesfatin-1 对糖代谢的神经内分泌作用 动物研究发现 NUCB2 与胰岛素共表达于胰岛 β 细胞中,且外周血糖升高能促进大鼠胰岛内 NUCB2 表达增加^[26]。Su 等^[27]向高血糖小鼠静脉注射 nesfatin-1 可以产生持续降糖作用达 6 h,但类似的作用在糖耐量正常组小鼠及链脲佐菌素诱导的 1 型糖尿病小鼠中并未出现;当提前用降低胰岛素敏感性的药物处理实验动物,发现 nesfatin-1 降糖作用被减弱,提示 nesfatin-1 的降糖作用可能由胰岛素信号通路介导。上述结果可见 nesfatin-1 的降糖作用是血糖及胰岛素依赖性的。

关于 nesfatin-1 对糖代谢的调节机制,Su 等^[27]研究报告 nesfatin-1 可能是通过激活胰岛素受体(Ins R)/胰岛素受体底物(IRS-1)/AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)/蛋白激酶 B(Akt)/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,增加胰岛素敏感性。Nakata 等^[28]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。Dong 等^[29]报告 nesfatin-1 调节血糖的作用与改善脂肪酸代谢紊乱有关。此外,最新研究表明 nesfatin-1 可以抑制胰岛 β 细胞内的电压门控钾通道(Kv)来促进胰岛素释放。在高糖状态下,糖代谢产生 ATP 使 ATP 敏感性钾通道(KATP)通道关闭,导致细胞膜去极化,电压依赖性钙通道开放导致 Ca^{2+} 内流和胰岛素分泌。之

后膜电位升高引起的 Kv 通道的激活,导致细胞膜的复极化,胰岛素分泌停止。因此,nesfatin-1 抑制 Kv 通道活化保持膜电位去极化,诱导葡萄糖刺激胰岛素分泌增强(GSIS),而在低血糖状态并不起作用^[30]。nesfatin-1 对糖代谢的神经内分泌调节作用的深入研究,为糖尿病的研究开辟了一条新的途径。

2.3 nesfatin-1 对心血管系统的神经内分泌作用 存在于心血管系统的 nesfatin-1 对心肌、血压等具有调节功能。Yamawaki 等^[31]发现大鼠静脉注射 nesfatin-1 通过直接作用于微血管增加外周动脉阻力。有研究发现心脏表达的 nesfatin-1 有负性肌力和保护心肌避免缺血再灌注损伤作用,该作用与抑制心肌 L 型钙通道有关^[32]。在石斑鱼试验中腹腔注射 nesfatin-1 起负性肌力的作用,而在离体试验中却发现其具有正性肌力的作用^[33]。提示 nesfatin-1 对心肌收缩力的调节作用在生理和非生理情况不同。Dai 等^[34]研究发现急性心肌梗死患者血浆 nesfatin-1 水平显著下降,并与血清超敏 C 反应蛋白或中性粒细胞等炎症标志物水平升高呈反比,这表明 nesfatin-1 对心肌梗死的作用可能与炎症因子有关。nesfatin-1 水平的降低可能对心肌梗死的发生具有负面影响。进一步研究显示,给异丙肾肾上腺素引起的心肌梗死模型大鼠腹腔内注射 nesfatin-1 可以减少肌钙蛋白 T 以及各种促炎因子水平,而且组织病理发现凋亡坏死细胞显著减少,磷酸化蛋白激酶(p-Akt)/Akt 和磷酸化-GSK-3 β /GSK-3 β 显著性增加,这些结果表明 nesfatin-1 的心肌保护作用可能是 Akt 及 GSK-3 β 信号系统依赖性的^[35]。Feijóo-Bandín 等^[36]证明在小鼠和人的心肌组织中,nesfatin-1 也可以增加 Akt 的磷酸化水平来抗凋亡坏死作用。有研究通过采用 TUNEL 检测法发现 nesfatin-1 可以显著减少心肌损伤大鼠中的染色阳性细胞。据报道 nesfatin-1 可以减少体内引起细胞凋亡的活化蛋白酶 caspase-3 表达,因此 nesfatin-1 抗心肌损伤作用可能是通过 caspase-3 去活化的级联反应完成^[37]。Angelone 等^[38]研究表明 nesfatin-1 的心肌保护作用可能是线粒体钾离子依赖性通道及促生存激酶蛋白激酶 C(PKC)- ϵ 介导的。PKC- ϵ 可以作用于线粒体通过减少损伤后的坏死和凋亡影响细胞生存。nesfatin-1 的心肌保护作用的进一步研究可能为心肌梗死的治疗提供一个新靶点。

2.4 nesfatin-1 对生殖系统的神经内分泌作用 NUCB2/nesfatin-1 mRNA 在雌性小鼠卵巢和子宫以及雄性小鼠睾丸和附睾均有高表达,免疫组织化学分析表明 NUCB2/nesfatin-1 还位于子宫上皮细胞和胎盘中^[39]。nesfatin-1 在孕鼠体内随着孕周的增加呈现先增高后下降的趋势^[39]。最近一项关于患有宫内生长受限和不患宫内生长受限的新生儿研究表明,NUCB2/nesfatin-1 水平与出生体重呈负相关^[40]。另有研究报告体重大于同胎龄胎儿脐带血中 nesfatin-1 的浓度比适于胎龄儿的浓度低,这间接表明 nesfatin-1 可以下调胎儿生长发育^[41]。在去势雄性大鼠(从而降低睾酮水平)中血浆及胃组织 nesfatin-1 水平下降,皮下注射睾酮后血浆与皮下脂肪组织中 NUCB2/nesfatin-1 增加^[42]。相反在大鼠、金鱼腹腔注射睾酮,2.5 d 后肠和脑垂体 NUCB2 mRNA 和血清 NUCB2/nesfatin-1 水平下降^[43]。提示 nesfatin-1 对性激素的反应具有种族

特异性及组织特异性。腹腔注射雌二醇增加循环 NUCB2/nesfatin-1 水平,而肠道和垂体 NUCB2 mRNA 也减少^[43]。分别用孕酮和 17-雌二醇刺激体外培养的脑垂体,雌二醇可以上调 nesfatin-1 的水平,孕酮或孕酮与雌二醇共同刺激均可以下调 nesfatin-1 的水平,以上数据表明孕酮在小鼠垂体性腺轴起重要的调节作用^[44]。性激素与 nesfatin-1 的相互影响和调控作用已经明确,进一步深入研究 nesfatin-1 与性激素的关联可能为全面了解生殖系统的生理机制和病理改变提供新线索。

2.5 nesfatin-1 对情绪的神经内分泌作用 Ge 等^[45]给大鼠腹腔内注射 nesfatin-1,观察到其探索行为减少而焦虑样行为增加,这种情绪改变与认知无关。许多临床研究结果也表明 nesfatin-1 与抑郁焦虑密切相关。重度抑郁症患者的血浆 nesfatin-1 水平明显高于对照组,且与抑郁程度呈正相关^[46];我们研究组最新研究证明慢性应激抑郁模型大鼠血浆 nesfatin-1 浓度高于对照组^[17]。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^[47]。共病抑郁症的 T₂DM 患者血浆 nesfatin-1 水平较非抑郁症组显著升高,且与患者抑郁程度呈正相关,说明 nesfatin-1 的改变可能在糖尿病共病抑郁的发生发展中发挥一定作用^[48]。在亚临床甲减共病抑郁的患者中,血浆 nesfatin-1 浓度显著高于正常对照组,且与皮质醇浓度及促甲状腺激素水平呈正相关,表明 nesfatin-1 参与亚临床甲减共病抑郁的发病,并且其潜在机制可能与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴与下丘脑-垂体-甲状腺(HPT)轴有关^[49]。在外周 nesfatin-1 的表达有性别差异,一项关于广泛性焦虑障碍男性患者的研究得出其血浆 nesfatin-1 水平明显低于健康对照组^[50]。另外,在肥胖患者伴有焦虑症的研究发现,女性焦虑评分与 nesfatin-1 呈正相关,在男性中焦虑缓解前未见明显相关性,而缓解后呈现出负相关^[51]。

3 nesfatin-1 的神经内分泌作用机制

3.1 nesfatin-1 与 HPA 轴关联 HPA 轴是神经内分泌系统的重要部分,参与应激反应、情绪、能量代谢及性行为。nesfatin-1 与 CRF 共表达于下丘脑神经元,可能通过 HPA 轴来调节机体功能。侧脑室和第三脑室注射 nesfatin-1 可引起血浆促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮的浓度升高^[16,52]。Könczöl 等^[52]研究发现静脉注射 nesfatin-1 可显著增加血清 ACTH、皮质醇的浓度,而肾上腺全切术导致的血清皮质醇下降可增加 PVN 中 NUCB mRNA 的表达,表明 nesfatin-1 与肾上腺类固醇激素存在着负反馈关系。而我们实验组前期研究表明,在胃癌合并抑郁症的病理情况下 nesfatin-1 与皮质醇之间打破了负反馈关系^[53]。nesfatin-1 在体外可以上调神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中 CRH 的表达,且 CRH 受体 1 可以通过细胞外信号调节蛋白(ERK)1/2 信号通路来介导 nesfatin-1 对突触蛋白 1 表达的上调^[54]。且氟西汀体外用药能够逆转皮质酮诱导的 SH-SY5Y 细胞 nesfatin-1 表达上调^[55]。在体外用 nesfatin-1 来孵育垂体细胞发现并不能改变 ATCH 与皮质酮的浓度,说明 nesfatin-1 对二者的影响是通过作用下丘脑 PVN 中 CRF 阳性神经元而非通过垂体来发挥影响^[52]。nesfatin-1 通过改变 CRH 阳性神经元中的 Ca²⁺ 浓度来实现去极化或是超极化,这说明

nesfatin-1 是通过自分泌或是旁分泌的途径来发挥作用。Yoshida 等^[16]研究还发现 nesfatin-1 可激活 DN 的 5-HT 神经元和 LC 的去甲肾上腺素(NE)能神经元,而 5-HT、NE 反过来刺激 PVN 中的 CRH 神经元,最终激活 HPA 轴。可见 nesfatin-1 可能通过影响 HPA 轴参与抑郁症的发病机制^[52]。这为应激的发生机制和抑郁症相关研究提供了新的线索。

3.2 nesfatin-1 与多巴胺能神经通路关联 多巴胺能神经通路可控制情感、感知、行为、运动及垂体分泌功能。目前,nesfatin-1 与多巴胺能神经元的关联仅发现其与摄食、神经损伤的保护作用有关。nesfatin-1 在伏隔核(NAC)、杏仁核和岛叶皮质等奖励行为控制相关领域表达,因此推测 nesfatin-1 可以通过中枢奖赏回路抑制食物摄入。从腹侧被盖区(VTA)投射到 NAC 的多巴胺能神经元在摄食中起着极其重大的作用,当暴露于食物刺激下,VTA 多巴胺能神经元的放电频率增加,随后伏隔核的多巴胺释放增加,有效放大获取奖励的动机^[12]。研究显示 nesfatin-1 可以突触后抑制 VTA 多巴胺能神经元的电活动(SN)^[56]。利用电化学和电生理行为测试表明,注射 nesfatin-1 到 VTA 显著抑制 VTA 多巴胺能神经元的兴奋性,减少 NAC 多巴胺的释放以及小鼠暗期累积摄食^[12]。研究表明,nesfatin-1 中枢注射抑制摄食作用具有延迟性,然而注射 nesfatin-1 到 VTA 不到 1 h 就观察到显著的抑食作用,尽管 VTA 与脑中任何脑脊液池相距都较远^[12]。说明 VTA 直接参与到 nesfatin-1 的抑制摄食作用中。此外,nesfatin-1 与多巴胺通路在帕金森病中也起到重要作用。国内在体和离体实验均证实 nesfatin-1 能够对 MPTP 和 MPP⁺ (二者可抑制线粒体复合酶,导致细胞死亡)导致的 DA 能神经元的损伤具有显著的保护作用^[57]。nesfatin-1 对 DA 能神经元的保护作用机制与其抗凋亡作用有关,通过保护线粒体功能,抑制细胞色素 C(Cyt C)的释放,从而抑制执行凋亡的 caspase-3 蛋白的激活而发挥作用^[57]。nesfatin-1 对神经保护作用的深入研究,可能为神经元损伤相关疾病的治疗药物开发提供新的依据。

3.3 nesfatin-1 的抗炎及抗氧化机制 最近,nesfatin-1 的抗氧化与抗炎机制在多个系统疾病模型中被发现,包括蛛网膜下腔出血、心肌梗死、皮肤愈合、急性及慢性胃溃疡甚至糖尿病肾病等。研究结果发现,nesfatin-1 可以通过抑制中性粒细胞浸润和随之释放的肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-1 β 、IL-6 等细胞因子,并降低抗氧化酶活性来发挥神经保护作用及胃保护作用^[58]。Szlacheicet 等^[59]报告显示,nesfatin-1 对急性胃损伤保护作用包括抑制胃酸分泌以及通过环氧酶和一氧化氮系统来增加胃血流量。另一方面,nesfatin-1 也被证明有助于慢性乙酸胃溃疡愈合,通过释放血管活性神经肽及降钙素基因相关肽,增加溃疡边缘的胃血流量来减少超氧化物歧化酶 mRNA 的表达,从而发挥抗氧化机制来减少局部炎症因子和过氧化物及其代谢产物。nesfatin-1 保护心肌缺血再灌注损伤是通过多种促存活激酶,如蛋白激酶 C(PKC ϵ)、ERK1/2,信号转导及转录激活因子和线粒体 KATP 通道等抗炎及抗氧化机制来减少心肌细胞坏死和凋亡^[35]。nesfatin-1 在正常和高血糖大鼠通过抑制中性粒细胞浸润、凋亡及血管内皮生长因子(VEGF)来促进手术伤口愈合^[60]。这些炎症介质在伤口

愈合过程中产生超氧阴离子及由此产生的活性氧可以抑制细胞迁移和血管再生,对伤口愈合产生不良影响。Nesfatin-1 可以通过抗炎作用来减少氧化剂的产生从而促进伤口愈合。研究显示胰岛素具有抗氧化及促进伤口愈合的作用,高糖和胰岛素信号损害会影响角质细胞对糖的利用以及随后的分化和再生,故 nesfatin-1 的这种作用可能与其促胰岛素分泌作用有关^[60]。注射 nesfatin-1 并没有改变正常血糖大鼠皮肤谷胱甘肽(GSH)的含量,却增加高血糖引起的高 GSH 水平,GSH 也可以发挥抗炎作用^[60]。且 nesfatin-1 的降血糖作用也会促进上皮形成。说明 nesfatin-1 在高血糖环境下可以更好的发挥其抗氧化作用,纠正炎症细胞功能的紊乱,调节促炎因子与抗炎因子之间的平衡^[60]。nesfatin-1 引起的抗炎作用也会促进其抗氧化作用,两者可能具有相互促进作用。

近年来研究发现,nesfatin-1 参与能量代谢、精神情绪、心血管系统、炎症及生殖等多种功能的调节,并在许多疾病中发生病理生理改变,因此对其深入研究可能有助于这些疾病的诊断、治疗及预后监测。nesfatin-1 的特异性受体至今仍未确定,因此没有拮抗剂或是激动剂可以使用,这给 nesfatin-1 在未来的研究及应用中带来困难^[2]。但这也是今后重点探索的方向,相信这方面的突破会有益于了解关于 nesfatin-1 的更多神经内分泌机制。

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] Prinz P, Goebel-Stengel M, Teuffel P, et al. Peripheral and central localization of the nesfatin-1 receptor using autoradiography in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(3): 521 - 527.
- [3] 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.
- [4] Prinz P, Stengel A. Expression and regulation of peripheral NUCB2/nesfatin-1 [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2016, 31: 25 - 30.
- [5] 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.
- [6] Xu L, Wang H, Gong Y, et al. Nesfatin-1 regulates the lateral hypothalamic area melanin-concentrating hormone-responsive gastric distension-sensitive neurons and gastric function via arcuate nucleus innervation [J]. *Metab Clin Exp*, 2017, 67: 14 - 25.
- [7] 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.
- [8] Akiyama Y, Yoshimura M, Nishimura K, et al. Activation of central nesfatin-1/NucB2 after intraperitoneally administered cisplatin in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 794 - 799.
- [9] Darambazar G, Nakata M, Okada T, et al. Paraventricular NUCB2/nesfatin-1 is directly targeted by leptin and mediates its anorexigenic effect [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(4): 913.
- [10] Stengel A, Goebel M, Wang L, et al. Central nesfatin-1 reduces dark-

phase food intake and gastric emptying in rats; differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(11): 4911 - 4919.

- [11] 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.
- [12] Chen X, Shu X, Cong ZK, et al. Nesfatin-1 acts on the dopaminergic reward pathway to inhibit food intake [J]. *Neuropeptides*, 2015, 53: 45 - 50.
- [13] Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus [J]. *Brain Res*, 2008, 1230: 99 - 106.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Wang GH, Wu SJ, Wang HL, et al. Advances in research of nesfatin-1 mediated stress and stress-related anxiety and depressive disorder [J]. *J Int Psych*, 2017, 44(1): 1 - 5.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Vas S, Ádori C, Kőnczöl K, et al. Nesfatin-1/NUCB2 as a potential new element of sleep regulation in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e59809.
- [21] 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.
- [22] Yosten GL, Samson WK. Nesfatin-1 exerts cardiovascular actions in brain: possible interaction with the central melanocortin system [J]. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2009, 297(2): R330 - R336.
- [23] Mimeo A, Smith PM, Ferguson AV. Nesfatin-1 influences the excitability of neurons in the nucleus of the solitary tract and regulates cardiovascular function [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(11): R1297 - R1304.
- [24] Yilmaz MS, Altınbaş B, Güvenc G, et al. The role of centrally injected nesfatin-1 on cardiovascular regulation in normotensive and hypotensive rats [J]. *Auton Neurosci*, 2015, 193: 63 - 68.
- [25] 喻哲昊, 朱宇旌, 张勇, 等. Nesfatin-1 的分子生物学特征、功能及其基因表达的营养调控 [J]. *动物营养学报*, 2016, 28(1): 50.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Maejima Y, Horita S, Kobayashi D, et al. Nesfatin-1 inhibits voltage gated K^+ channels in pancreatic beta cells[J]. *Peptides*, 2017, 95: 10.
- [31] Yamawaki H, Takahashi M, Mukohda M, et al. A novel adipocytokine, nesfatin-1 modulates peripheral arterial contractility and blood pressure in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 418(4): 676–681.
- [32] Imbrogno S, Angelone T, Cerra MC. Nesfatin-1 and the cardiovascular system: central and peripheral actions and cardioprotection[J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(8): 877–883.
- [33] Nair N, Gerger C, Hatfe A, et al. Ultrasonography reveals in vivo dose-dependent inhibition of end systolic and diastolic volumes, heart rate and cardiac output by nesfatin-1 in zebrafish[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2016, 234: 142–150.
- [34] Dai H, Li X, He T, et al. Decreased plasma nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction[J]. *Peptides*, 2013, 46: 167.
- [35] Tasatargil A, Kuscü N, Dalaklioglu S, et al. Cardioprotective effect of nesfatin-1 against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: Role of the Akt/GSK-3 β pathway[J]. *Peptides*, 2017, 95: 1–9.
- [36] Feijóo-Bandín S, Rodríguez-Penas D, García-Rúa V, et al. Nesfatin-1 in human and murine cardiomyocytes: synthesis, secretion, and mobilization of GLUT-4[J]. *Endocrinology*, 2013, 154(12): 4757.
- [37] Özsaveci D, Erşahin M, Şener A, et al. The novel function of nesfatin-1 as an anti-inflammatory and antiapoptotic peptide in subarachnoid hemorrhage-induced oxidative brain damage in rats[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(6): 1699–1708.
- [38] Angelone T, Filice E, Pasqua T, et al. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(3): 495–509.
- [39] Garcés MF, Poveda NE, Sanchez E, et al. Regulation of NucB2/Nesfatin-1 throughout rat pregnancy[J]. *Physiol Behav*, 2014, 133: 216.
- [40] Serin S, Bakacak M, Ercan ö, et al. The evaluation of Nesfatin-1 levels in patients with and without intrauterine growth restriction[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 29(9): 1409–1413.
- [41] Boutsikou T, Briana DD, Boutsikou M, et al. Cord blood nesfatin-1 in large for gestational age pregnancies[J]. *Cytokine*, 2013, 61(2): 591.
- [42] Senin LL, Al-Massadi O, Barja-Fernandez S, et al. Regulation of NUCB2/nesfatin-1 production in rat's stomach and adipose tissue is dependent on age, testosterone levels and lactating status[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 411: 105–112.
- [43] Bertucci JI, Blanco AM, Canosa LF, et al. Estradiol and testosterone modulate the tissue-specific expression of ghrelin, ghs-r, goat and ncb2 in goldfish[J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2016, 228: 17–23.
- [44] Chung Y, Kim J, Im E, et al. Progesterone and 17 β -estradiol regulate expression of nesfatin-1/NUCB2 in mouse pituitary gland[J]. *Peptides*, 2015, 63: 4–9.
- [45] Ge JF, Xu YY, Qin G, et al. Nesfatin-1, a potent anorexic agent, decreases exploration and induces anxiety-like behavior in rats without altering learning or memory[J]. *Brain Res*, 2015, 1629: 171–181.
- [46] 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.
- [47] Bez Y, Ari M, Ozturk O, et al. Increased plasma nesfatin-1 level in patients with obsessive compulsive disorder[J]. *Klinik Psikofarmakolo Bulteni*, 2012, 22(Issue 1): 5–9.
- [48] 王高华, 魏艳艳, 王惠玲, 等. nesfatin-1 与 2 型糖尿病共病抑郁症的相关性研究[J]. *国际精神病学杂志*, 2015(5): 1–4.
- [49] Xu YY, Liang J, Cao Y, et al. High levels of Nesfatin-1 in relation to the dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamus-pituitary-thyroid axes in depressed patients with subclinical hypothyroidism[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1647–1653.
- [50] 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.
- [51] Hofmann T, Weibert E, Ahnis A, et al. Alterations of circulating NUCB2/nesfatin-1 during short term therapeutic improvement of anxiety in obese inpatients[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2017, 79: 107.
- [52] 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.
- [53] 王高华, 桂瑰, 王惠玲, 等. 胃癌合并与不合并抑郁症患者血浆 Nesfatin-1 及皮质醇浓度的对照研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2014, 24(6): 372–375.
- [54] Chen Z, Xu YY, Ge JF, et al. CRHR1 mediates the up-regulation of synapsin I induced by nesfatin-1 through ERK 1/2 signaling in SH-SY5Y cells[J]. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 2017.
- [55] 徐亚运, 陈征, 葛金芳, 等. 氟西汀对皮质酮诱导 Nesfatin-1 含量升高的影响[J]. *安徽医药*, 2017, 21(8): 1380–1383.
- [56] 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.
- [57] 沈晓丽. Nesfatin-1 对多巴胺神经元的保护作用及机制探讨[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [58] Kolgazi M, Cantali-Ozturk C, Deniz R, et al. Nesfatin-1 alleviates gastric damage via direct antioxidant mechanisms[J]. *J Surg Res*, 2015, 193(1): 111–118.
- [59] Szałclic A, Sliwowski Z, Krzysiek-Maczka G, et al. New satiety hormone nesfatin-1 protects gastric mucosa against stress-induced injury: mechanistic roles of prostaglandins, nitric oxide, sensory nerves and vanilloid receptors[J]. *Peptides*, 2013, 49: 9–20.
- [60] Solmaz A, Bahadr E, Gülçiçek OB, et al. Nesfatin-1 improves oxidative skin injury in normoglycemic or hyperglycemic rats[J]. *Peptides*, 2016, 78: 1–10.