

神经肽 S: 睡眠-觉醒相关新型神经肽

赵正卿 李雁鹏 赵菲 赵忠新

【摘要】 神经肽 S 是近年新发现的一种神经肽,其神经元主要分布于蓝斑、外侧臂旁核,并在丘脑背内侧核、下丘脑和杏仁核也有分散表达。神经肽 S 通过与其特异性受体神经肽 S 受体相结合而发挥生理作用,调节睡眠-觉醒系统、促觉醒、改善认知功能、抗焦虑等。进一步研究神经肽 S 在睡眠-觉醒调节中的作用,使其作为药物治疗的新靶点,可为睡眠障碍等疾病的治疗提供新的研究方向。

【关键词】 神经肽类; 受体,神经肽; 睡眠障碍; 综述

Neuropeptide S: a new neuropeptide that regulates sleep and wake

ZHAO Zheng-qing, LI Yan-peng, ZHAO Fei, ZHAO Zhong-xin

Department of Neurology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Corresponding author: ZHAO Zhong-xin (Email: zhaozx@medmail.com.cn)

【Abstract】 Neuropeptide S (NPS), a new peptide possessing 20 amino acid residues, is one of the most recent examples of a neurotransmitter identified by the orphan receptor strategy. NPS selectively binds and activates an orphan G-protein-coupled receptors (GPCRs), named NPS receptor (NPSR). NPS and NPSR mRNA are expressed in the brain regions, such as locus coeruleus (LC), lateral parabrachial nucleus (LPBN), dorsal medial nucleus of thalamus, hypothalamus and amygdaloid nucleus. NPS induces behavioral arousal and promotes wakefulness by suppressing all stages of sleep. Further studies about effect of the NPS system in sleep and wake might help to discover a potential target for pharmacological treatment of sleep disorders.

【Key words】 Neuropeptides; Receptors, neuropeptide; Sleep disorders; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81070070, 81100991, 81200061), "Twelfth Five-Year" Major Foundation by the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011ZXJ09202-015) and Key Fund Project by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 11411950203).

在已知的神经肽类物质中,大多都是通过作用于 G 蛋白耦联受体 (GPCRs) 而发挥作用。2002 年,一个新的序列 GPR154 [又称哮喘易感性 G 蛋白耦联受体 (GPRA) 和血管加压素受体相关受体-1 (VRR1)] 被偶然发现,并通过反向药理学策略鉴定出了 GPR154 的内源性配体肽^[1],但当时未提供其

药理学特性和生物学功能的进一步信息,也未对此进行命名。Xu 等^[2]在 2004 年对这一新型神经肽进行研究,发现其氨基酸残基在已测定的物种中均为丝氨酸,故将其命名为神经肽 S (NPS),其相应的 G 蛋白耦联受体 GPR154 即为神经肽 S 受体 (NPSR)。由此,神经肽 S 及其受体组成一个新的神经肽系统。

一、结构及分布

1. 结构 神经肽 S 系具有 20 个氨基酸的多肽,序列为丝氨酸-苯丙氨酸-精氨酸-天冬氨酸-甘氨酸-缬氨酸-甘氨酸-丝氨酸-甘氨酸-缬氨酸-赖氨酸-赖氨酸-苏氨酸-丝氨酸-苯丙氨酸-精氨酸-精氨酸-丙氨酸-赖氨酸-谷氨酰胺 (Ser-Phe-Arg-Asn-Gly-Val-Gly-Ser-Gly-Val-Lys-Lys-Thr-Ser-Phe-Arg-Arg-Ala-Lys-Gln)。人类、大鼠和小鼠神经肽 S 前体蛋白在未加工的肽氨基末端 (N 末端) 均含有一段疏水信号肽

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.004

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81070070);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81100991);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81200061);国家科技部“十二五”重大专项课题(项目编号:2011ZXJ09202-015);上海市科委科研计划重点项目(项目编号:11411950203)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科

通讯作者:赵忠新 (Email: zhaozx@medmail.com.cn)

和一对碱性氨基酸残基,符合大部分神经肽前体蛋白的结构特点。通过对禽类、猩猩和牛的前体蛋白的研究,推测所有种属的神经肽 S 末端残基均为保守的丝氨酸。生物信息学分析发现,脊椎动物编码神经肽 S 前体的基因序列高度保守,但在鱼类和无脊椎动物基因组中未发现这一现象^[2]。提示神经肽 S 是在脊椎动物进化过程中出现相对较晚的神经肽。通过对神经肽 S 结构中的丙氨酸和 D-氨基酸扫描,并截取其 N 末端和羧基末端(C 末端),鉴定获得与其生物效能相关的关键氨基酸残基,发现第 1~10 位片段可基本替代整个神经肽 S 的功能^[3]。其中 N 末端序列中的苯丙氨酸(2)-精氨酸(3)-天冬氨酸(4)对神经肽 S 的生物学效能起决定作用^[4],苏氨酸(8)-甘氨酸(9)-甲硫氨酸(10)对受体激活十分重要,缬氨酸(6)-甘氨酸(7)在上述两个区域之间起枢纽作用。但后续研究显示,脑室内注射人神经肽 S (1~10)对大鼠活动并无明显影响,不能表现出与神经肽 S 相似的活性,表明神经肽 S 的 C 末端在体内发挥重要作用。Tancredi 等^[5]对神经肽 S 及其同型物质进行进一步构象分析,发现在第 5~13 位调节区替换 3 个可弯曲的氨基酸残基可使其生物学活性消失;其中第 5~9 位的活性结构要求极高,微小的替换即可使神经肽 S 活性完全消失。

2. 作用机制 神经肽 S 必须与其受体结合方能发挥生理作用。神经肽 S 受体最早被鉴定为孤儿受体 GPR154^[1,6-7],是一种典型的 G 蛋白耦联受体,与其他多肽受体具有中等程度的同源性,尤其是血管加压素受体。神经肽 S 与细胞表面的受体结合后可以激活钙离子通道,引起钙离子内流,细胞电位发生改变,使细胞内 cAMP 水平显著升高,从而发挥其生理作用^[2]。

3. 神经肽 S 及其受体的分布 Xu 等^[2]首次采用定量聚合酶链反应(PCR)对成年大鼠进行检测,结果显示,神经肽 S 及其受体在不同组织中均有表达,但以脑组织表达水平最高,其次为甲状腺、唾液腺和乳腺,而在其他组织中鲜有表达。通过原位杂交技术对大鼠脑组织进行检测可见 NPS mRNA 散在分布于各脑区,以蓝斑和外侧臂旁核(LPBN)表达水平最高,丘脑背内侧核、下丘脑和杏仁核呈散在表达^[8-9]。此外,去甲肾上腺素能蓝斑固有核与 Barrington 核之间的未知核团也表达神经肽 S^[2]。通过双重原位杂交技术发现,神经肽 S 与酪氨酸羟化酶、促肾上腺皮质激素调节因子无共存^[2]。相对于

神经肽 S 分布的局限性,NPSR mRNA 在中枢神经系统广泛分布,皮质、丘脑、下丘脑和杏仁核均呈高表达,但脑干较少,蓝斑无表达。这些分布研究为神经肽 S 的生理功能研究提供了良好的背景,提示神经肽 S 系统可能参与睡眠-觉醒、焦虑、摄食、学习和记忆等多种复杂生理活动。而之后的研究亦证实了这一点。

二、对睡眠-觉醒的调节作用

神经肽 S 及其受体广泛分布于神经系统和多种器官组织,尤其是神经肽 S 受体广泛分布于中枢神经系统,表明其具有多种生理功能。目前研究已经显示,神经肽 S 具有多种神经生理功能^[8],对于神经肽 S 生理药理学作用的研究已广泛开展。其中,神经肽 S 对睡眠-觉醒的调节作用是最早被发现且迄今研究最为深入的项目。

睡眠-觉醒为包含复杂神经环路和多种神经化学成分的行为反应。长期以来,对睡眠的研究已经发现许多经典的神经递质在觉醒中发挥重要生理作用,例如:去甲肾上腺素、乙酰胆碱、组胺、谷氨酸、 γ -氨基丁酸(GABA)等^[10-11]。另外,还有一些新近发现的神经肽,如 Hypocretin(Hcrt)/Orexin、神经肽 Y(NPY)等,也在觉醒中发挥作用^[12]。而神经肽 S 是具有这一功能的新型神经肽。

1. 神经肽 S 促觉醒作用 在 Xu 等^[2]的早期研究中,大鼠侧脑室注射 0.10 nmol/L 神经肽 S 后 24 小时脑电图发现总觉醒时间约占 69%,注射 1 nmol/L 神经肽 S 的大鼠 24 小时内总觉醒时间高达 87%,而注射生理盐水者仅为 45%;神经肽 S 治疗组大鼠非快速眼动睡眠期(NREM) I、II 期和快速眼动睡眠期(REM)明显缩短,且神经肽 S 诱导觉醒起效迅速,注射后 1 小时即可发挥作用。与近期研究较关注的另一种神经肽 Hcrt-1 相比,虽然同样具有促觉醒和缩短快速眼动睡眠时间的作用,然而在作用机制上可能存在差异^[2]。以往研究普遍认为,Hcrt 可能是通过刺激去甲肾上腺素而发挥作用,而神经肽 S 与去甲肾上腺素不能共表达,可能不是通过激活去甲肾上腺素能系统发挥作用,而是通过激活单胺能系统起作用^[2]。推测神经肽 S 可能是通过促进觉醒相关脑区和睡眠相关脑区的 γ -氨基丁酸能抑制性神经元表达,而促进动物觉醒状态和抑制动物睡眠行为。Xu 等^[8]的进一步深入研究发现,神经肽 S 促觉醒的作用可能部分由丘脑中线核表达的神经肽 S 受体所介导,因为这部分脑区为脑干唤醒中枢和大脑

皮质之间的中继站。而 NPSR mRNA 在激活觉醒的数条通路中均呈高表达,如分布于丘脑中线核、连接核、菱形核,以及散在分布于板内核群,这些核团中继脑干网状结构向皮质的投射,对促觉醒极为重要。此外,许多下丘脑核团(如室旁核小细胞部)投射至蓝斑,后者可以调节睡眠,尤其是睡眠-觉醒周期。推测脑室和室旁核注射神经肽 S 后诱导的觉醒可能是通过蓝斑介导的。随后开展的一系列研究进一步证实了神经肽 S 的促觉醒作用。Smith 等^[13]发现,大鼠侧脑室注射神经肽 S(1、3 和 10 nmol/L)后,运动行为显著增加,睡眠行为受到抑制。Rizzi 等^[14]亦发现,大鼠侧脑室注射神经肽 S 后可出现剂量依赖性睡眠时间减少。经动物实验证实神经肽 S 与睡眠-觉醒相关后,相继出现了对神经肽 S 临床研究的报道。一项睡眠健康研究共收集 2848 份包括入睡时间、睡眠持续时间在内的关于睡眠习惯和睡眠状态的自评量表,并根据 Epworth 嗜睡量表(ESS)诊断失眠,然后从失眠患者中选择 700 余例进行基因型检测,结果显示,NPSR 基因突变与睡眠障碍相关^[15]。2009 年,神经肽 S 的命名者 Reinscheid 研究小组建立了 NPSR 基因敲除小鼠模型,当处于新环境时,基因敲除小鼠探索性活动减少,运动能力亦随之下降,与野生型小鼠相比,NPSR 基因敲除小鼠维持觉醒能力较差^[16]。通过对 NPSR 基因敲除小鼠的各种行为学研究表明,神经肽 S 系统在建立和维持行为唤醒反应域方面发挥重要作用。这一模型的建立进一步证实了神经肽 S 系统在睡眠-觉醒调节中的重要作用,同时为今后对神经肽 S 系统的研究提供了良好的平台。2012 年,Ahnaou 等^[17]又进一步分析神经肽 S 对大鼠脑电波的影响,与 Xu 等^[2]最初的研究结果基本一致:神经肽 S 可显著增加觉醒时间、缩短慢波睡眠(SWS)和快速眼动睡眠时间;神经肽 S 的促觉醒作用主要表现为延长睡眠潜伏期(SL)、减少觉醒向慢波睡眠的转换次数;同时发现,神经肽 S 尚可显著增加慢波睡眠的慢波活动度。表明神经肽 S 可通过提高睡眠质量来弥补睡眠时间的减少,而且不会出现睡眠反弹,这一特性正符合促觉醒类药物的需求。

2. 神经肽 S 参与调节睡眠-觉醒的作用机制

西班牙学者 Lage 等^[18]在研究咖啡因与神经肽 S 关系时发现,快速给予促觉醒药物咖啡因后,大鼠脑干 NPS mRNA 表达水平显著降低,而缓慢给药后,大鼠下丘脑和脑干 NPSR mRNA 表达水平升

高。提示快速干预主要影响脑干神经肽 S 的表达,而缓慢干预则影响下丘脑神经肽 S 受体的表达。他们认为,神经肽 S 系统可能在咖啡因促觉醒过程中发挥作用。此后,该研究小组又开展了烟碱对大鼠神经肽 S 表达影响的研究^[19]。既往研究显示,烟碱对睡眠-觉醒和体质量均有显著影响,但机制尚不明确。Lage 等^[19]的研究结果显示,无论快速或缓慢给予烟碱均可使大鼠脑干和下丘脑 NPS mRNA 表达水平明显升高,而缓慢给药还可使脑干 NPSR mRNA 表达水平明显升高。他们同时还对其他调节睡眠-觉醒及摄食的相关基因进行研究,发现其在下丘脑和脑干中的表达均无改变。提示神经肽 S 系统在下丘脑和脑干的表达水平可能参与了烟碱对睡眠-觉醒的调节机制。这两项动物实验表明,神经肽 S 系统在一些调节睡眠-觉醒药物的作用机制中可能扮演重要角色。

3. 神经肽 S 可以改善睡眠剥夺所致认知损害

在之前研究的基础上,我们的研究小组发现快速眼动睡眠期睡眠剥夺(SD)可导致大鼠空间学习和记忆损害,同时,我们还首次对睡眠剥夺大鼠侧脑室注射神经肽 S,发现神经肽 S 可以改善快速眼动睡眠期睡眠剥夺造成的认知功能障碍^[20]。随后,我们进一步探讨了这种改善作用的机制,发现神经肽 S 可能是通过促进海马区 cAMP 应答元件结合蛋白(CREB)磷酸化而增强学习和记忆力。提示神经肽 S 不仅可以促觉醒,还对睡眠缺乏所引起的认知功能减退起到改善和修复作用,使神经肽 S 与睡眠-觉醒相关的意义进一步深化。

三、其他生理功能

神经肽 S 与其受体结合后发挥的生理作用,除上述调节睡眠-觉醒系统外,还可以抗焦虑、减少惊恐发作^[2, 14, 21]、增加运动能力^[16, 22]、抗氧化^[23]、影响摄食行为^[13, 24]、调节炎症反应及变态反应^[25]等。

最近发表在 *Neuron* 上的一篇研究论文表明,神经肽 S 系统发挥抗焦虑作用的机制可能是神经肽 S 增加经突触前膜神经肽 S 受体向杏仁核内 γ -氨基丁酸能神经元传递的谷氨酸递质^[26]。神经肽 S 引起的活动增加可能与神经肽 S 受体介导的中脑被盖腹侧区多巴胺能神经元无表达增加有关^[27]。因此,神经肽 S 系统可能是通过影响脑组织兴奋性氨基酸的表达而发挥作用,但尚待进一步研究加以证实。

四、治疗睡眠障碍的应用前景

目前,对睡眠障碍尤其是失眠的药物治疗已经

步入一个崭新的领域,开始关注促觉醒的神经肽类物质。2012年,一种治疗失眠的新型药物Hcrt受体阻断药Suvorexant已经投入研发并进入临床试验阶段^[28],其新药申请已被美国食品与药品管理局(FDA)纳入标准审查。如获批准,Suvorexant将成为神经肽受体阻断药新药中首例用于治疗失眠的药物,使神经肽受体阻断药用于治疗失眠已不再是单纯的设想,这对研究神经肽类物质在睡眠-觉醒中的作用是极大的鼓舞。

目前,神经肽S作为与睡眠障碍密切相关的研究靶点,越来越受到重视。最近,有药理学家首次合成了两种神经肽S受体非肽类阻断药SHA66和SHA68,均可与神经肽S受体结合,形成复合物阻断神经肽S介导的钙离子活动^[29]。在体和体外研究均显示,SHA68作为神经肽S受体阻断药,是反映神经肽S系统生理学特征和药理学参数的有效工具^[30]。随后Schmoutz等^[31]发现了一种水溶性更高的神经肽S受体阻断药RTI-118。根据对神经肽S功能的研究推测,神经肽S受体激动药可能对治疗嗜睡症和焦虑症更具有适用范围,而神经肽S受体阻断药可能是治疗失眠的新型工具。因此,通过对神经肽S生物学功能的进一步研究,开发其作为药物靶点的潜能,寻找高效高选择性的神经肽S受体激动药与阻断药,对睡眠障碍的治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Sato S, Shintani Y, Miyajima N, Yoshimura K. Novel G protein-coupled receptor protein and DNA thereof. World Patent Application: WO 02/31145 A1, 2002.
- [2] Xu YL, Reinscheid RK, Huitron-Resendiz S, Clark SD, Wang Z, Lin SH, Brucher FA, Zeng J, Ly NK, Henriksen SJ, de Lecea L, Civelli O. Neuropeptide S: a neuropeptide promoting arousal and anxiolytic-like effects. *Neuron*, 2004, 43:487-497.
- [3] Roth AL, Marzola E, Rizzi A, Arduin M, Trapella C, Corti C, Vergura R, Martinelli P, Salvadori S, Regoli D, Corsi M, Cavanni P, Caló G, Guerrini R. Structure-activity studies on neuropeptide S: identification of the amino acid residues crucial for receptor activation. *J Biol Chem*, 2006, 281:20809-20816.
- [4] Camarda V, Trapella C, Caló G, Guerrini R, Rizzi A, Ruzza C, Fiorini S, Marzola E, Reinscheid RK, Regoli D, Salvadori S. Synthesis and biological activity of human neuropeptide S analogues modified in position 2. *J Med Chem*, 2008, 51:655-658.
- [5] Tancredi T, Guerrini R, Marzola E, Trapella C, Caló G, Regoli D, Reinscheid RK, Camarda V, Salvadori S, Temussi PA. Conformation-activity relationship of neuropeptide S and some structural mutants: helicity affects their interaction with the receptor. *J Med Chem*, 2007, 50:4501-4508.
- [6] Laitinen T, Polvi A, Rydman P, Vendelin J, Pulkkinen V, Salmikangas P, Mäkelä S, Rehn M, Pirskanen A, Rautanen A, Zucchelli M, Gullstén H, Leino M, Alenius H, Petäys T, Haahtela T, Laitinen A, Laprise C, Hudson TJ, Laitinen LA, Kere J. Characterization of a common susceptibility locus for asthma-related traits. *Science*, 2004, 304:300-304.
- [7] Gupte J, Cutler G, Chen JL, Tian H. Elucidation of signaling properties of vasopressin receptor-related receptor 1 by using the chimeric receptor approach. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:1508-1513.
- [8] Xu YL, Gall CM, Jackson VR, Civelli O, Reinscheid RK. Distribution of neuropeptide S receptor mRNA and neurochemical characteristics of neuropeptide S-expressing neurons in the rat brain. *J Comp Neurol*, 2007, 500:84-102.
- [9] Reinscheid RK. Neuropeptide S: anatomy, pharmacology, genetics and physiological functions. *Results Probl Cell Differ*, 2008, 46:145-158.
- [10] Zhang JX, Zhang GL. Advances in study on mechanism of sleep-awake cycle. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:11-16. [张景行, 章功良. 睡眠-觉醒机制研究概况. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:11-16.]
- [11] Zhao ZX. History of sleep medicine. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:6-10. [赵忠新. 睡眠医学发展史. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:6-10.]
- [12] Kilduff TS, Lein ES, de la Iglesia H, Sakurai T, Fu YH, Shaw P. New developments in sleep research: molecular genetics, gene expression, and systems neurobiology. *J Neurosci*, 2008, 28:11814-11818.
- [13] Smith KL, Patterson M, Dhillon WS, Patel SR, Semjonous NM, Gardiner JV, Ghatei MA, Bloom SR. Neuropeptide S stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and inhibits food intake. *Endocrinology*, 2006, 147:3510-3518.
- [14] Rizzi A, Vergura R, Marzola G, Ruzza C, Guerrini R, Salvadori S, Regoli D, Caló G. Neuropeptide S is a stimulatory anxiolytic agent: a behavioural study in mice. *Br J Pharmacol*, 2008, 154:471-479.
- [15] Gottlieb DJ, O'Connor GT, Wilk JB. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Med Genet*, 2007, 8 Suppl 1:9.
- [16] Duangdao DM, Clark SD, Okamura N, Reinscheid RK. Behavioral phenotyping of neuropeptide S receptor knockout mice. *Behav Brain Res*, 2009, 205:1-9.
- [17] Ahnaou A, Drinkenburg WH. Neuropeptide-S evoked arousal with electroencephalogram slow-wave compensatory drive in rats. *Neuropsychobiology*, 2012, 65:195-205.
- [18] Lage R, Diéguez C, López M. Caffeine treatment regulates neuropeptide S system expression in the rat brain. *Neurosci Lett*, 2006, 410:47-51.
- [19] Lage R, González CR, Diéguez C, López M. Nicotine treatment regulates neuropeptide S system expression in the rat brain. *Neurotoxicology*, 2007, 28:1129-1135.
- [20] Zhao Z, Huang L, Wu H, Li Y, Zhang L, Yin Y, Xiang Z, Zhao Z. Neuropeptide S mitigates spatial memory impairment induced by rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Neuroreport*, 2010, 21:623-628.
- [21] Leonard SK, Dwyer JM, Sukoff Rizzo SJ, Platt B, Logue SF, Neal SJ, Malberg JE, Beyer CE, Schechter LE, Rosenzweig-Lipson S, Ring RH. Pharmacology of neuropeptide S in mice: therapeutic relevance to anxiety disorders. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008, 197:601-611.
- [22] Castro AA, Casagrande TS, Moretti M, Constantino L, Petronilho F, Guerra GC, Caló G, Guerrini R, Dal-Pizzol F, Quevedo J, Gavioli EC. Lithium attenuates behavioral and biochemical effects of neuropeptide S in mice. *Peptides*, 2009, 30:1914-1920.

- [23] Castro AA, Moretti M, Casagrande TS, Martinello C, Petronilho F, Steckert AV, Guerrini R, Calo' G, Dal Pizzol F, Quevedo J, Gavioli EC. Neuropeptide S produces hyperlocomotion and prevents oxidative stress damage in the mouse brain: a comparative study with amphetamine and diazepam. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, 91:636-642.
- [24] Niimi M. Centrally administered neuropeptide S activates orexin-containing neurons in the hypothalamus and stimulates feeding in rats. *Endocrine*, 2006, 30:75-79.
- [25] Orsmark-Pietras C, Melén E, Vendelin J, Bruce S, Laitinen A, Laitinen LA, Lauener R, Riedler J, von Mutius E, Doekes G, Wickman M, van Hage M, Pershagen G, Scheynius A, Nyberg F, Kere J. Biological and genetic interaction between tenascin C and neuropeptide S receptor 1 in allergic diseases. *Hum Mol Genet*, 2008, 17:1673-1682.
- [26] Jüngling K, Seidenbecher T, Sosulina L, Lesting J, Sangha S, Clark SD, Okamura N, Duangdao DM, Xu YL, Reinscheid RK, Pape HC. Neuropeptide S-mediated control of fear expression and extinction: role of intercalated GABAergic neurons in the amygdala. *Neuron*, 2008, 59:298-310.
- [27] Mochizuki T, Kim J, Sasaki K. Microinjection of neuropeptide S into the rat ventral tegmental area induces hyperactivity and increases extracellular levels of dopamine metabolites in the nucleus accumbens shell. *Peptides*, 2010, 31:926-931.
- [28] Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavelly D, Liu K, Lines C, Roth T, Michelson D. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant. *Neurology*, 2012, 79:2265-2274.
- [29] Okamura N, Habay SA, Zeng J, Chamberlin AR, Reinscheid RK. Synthesis and pharmacological in vitro and in vivo profile of 3-oxo-1, 1-diphenyl-tetrahydro-oxazolo [3, 4-a] pyrazine-7-carboxylic acid 4-fluoro-benzamide (SHA 68), a selective antagonist of the neuropeptide S receptor. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325:893-901.
- [30] Ruzza C, Rizzi A, Trapella C, Pela' M, Camarda V, Ruggieri V, Filafiero M, Cifani C, Reinscheid RK, Vitale G, Ciccocioppo R, Salvadori S, Guerrini R, Calo' G. Further studies on the pharmacological profile of the neuropeptide S receptor antagonist SHA68. *Peptides*, 2010, 31:915-925.
- [31] Schmoutz CD, Zhang Y, Runyon SP, Goeders NE. Antagonism of the neuropeptide S receptor with RTI-118 decreases cocaine self-administration and cocaine-seeking behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 103:332-337.

(收稿日期:2013-04-09)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(二)

复发性纵向延伸性脊髓炎

recurrent myelitis associated with longitudinally extensive spinal cord lesions(RLESLs)

副反应量表 Treatment Emergent Symptom Scale(TESS)

干扰素-β interferon-β(IFN-β)

感染单位 infectious units(IFU)

感染复数 multiplicity of infection(MOI)

寡克隆区带 oligoclonal bands(OB)

高碘酸-雪夫 periodic acid-Schiff(PAS)

国际不宁腿综合征研究组

International Restless Legs Syndrome Study Group(IRLSSG)

过氧化物酶增殖体激活受体

peroxisome proliferator-activated receptors(PPAR)

汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)

汉密尔顿抑郁量表

Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)

呼吸暂停指数 apnea index(AI)

回波平面成像 echo planar imaging(EPI)

回波时间 echo time(TE)

肌型启动子 dystrophin muscle promotor(DMP)

肌型增强子 dystrophin muscle enhancer(DME)

基于体素的形态学分析 voxel-based morphometry(VBM)

N-甲基-D-天冬氨酸 N-methyl-D-aspartate(NMDA)

甲状腺球蛋白 thyroglobulin(TG)

甲状腺转录因子-1 thyroid transcription factor-1(TTF-1)

简易智能状态检查量表

Mini-Mental State Examination(MMSE)

碱性纤维母细胞生长因子

basic fibroblast growth factor(bFGF)

胶质瘤干细胞 glioma stem cells(GSCs)

胶质瘤干/祖细胞 glioma stem/progenitor cells(GSPCs)

胶质纤维酸性蛋白 glial fibrillary acidic protein(GFAP)

近红外光谱 near infrared spectroscopy(NIRS)

经鼻持续气道正压通气

nasal continuous positive airway pressure(nCPAP)

经颅多普勒超声 transcranial Doppler ultrasound(TCD)

抗核抗体 anti-nuclear antibody(ANA)

抗肌萎缩蛋白-糖蛋白复合物

dystrophin-glycoprotein complex(DGC)

抗链球菌溶血素“O” antistreptolysin O(ASO)

抗神经节苷脂抗体 anti-ganglioside antibody(AGA)

抗双链DNA抗体

anti-double stranded DNA antibody(dsDNA)

抗心磷脂抗体 anti-cardiolipin antibody(ACA)

抗中性粒细胞胞质抗体

anti-neutrophil cytoplasmic antibody(ANCA)

可提取性核抗原 extractable nuclear antigen(ENA)

空斑形成单位 plaque forming unit(PFU)

快速眼动睡眠期 rapid eye movement(REM)

快速眼动睡眠潜伏期

rapid eye movement sleep latency(RSL)

快速眼动睡眠期行为障碍

rapid eye movement sleep behavior disorder(RBD)