

神经肽 Phoenixin 的表达分布与功能机制的研究进展

李嘉悦 刘立 何玲玲 侯悦晨

甘肃中医药大学中西医结合学院,甘肃 兰州 730020

通信作者:刘立

【摘要】 近年来,随着神经分子生物学和生物信息学的快速发展,以及人类基因组计划所提供的丰富信息,科学家从大鼠下丘脑和牛心脏中分离出了一种新的神经肽 Phoenixin(PNX)。PNX 有 PNX-14 和 PNX-20 两个亚型。PNX 通过激活受体 GPR173 而广泛表达于多种动物的外周组织及中枢系统中,根据表达分布的不同,PNX 起到了多种生物功能。综合近 10 a 的研究进展,本文总结了 PNX 在动物体内的表达分布以及在各表达位点的功能机制。PNX 在下丘脑中的作用最为重要与复杂,可能与调节 GnRH 的脉冲分泌有关。望能为 PNX 未来的研究理清思路,以期 PNX 成为新的诊断标志物和靶点治疗药物。

【关键词】 Phoenixin(PNX);表达分布;作用机制;下丘脑;GnRH

【中图分类号】 R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)05-0633-05

基金项目:自然科学基金(编号:20JR10RA338);甘肃省中医药管理局科研课题(编号:GZK-2019-27);自然科学基金(编号:18JR3RA194)

Research progress on the expression distribution and functional mechanism of neuropeptide Phoenixin

LI Jiayue, LIU Li, HE Lingling, HOU Yuechen

Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730020, China

Corresponding author: LIU Li

【Abstract】 In recent years, with the rapid development of neuromolecular biology and bioinformatics and the rich information provided by the human genome project, scientists have isolated a new neuropeptide Phoenixin (PNX) from rat hypothalamus and bovine heart. PNX has two subtypes: PNX-14 and PNX-20. PNX is widely expressed in the peripheral tissues and central system of many animals by activating the receptor GPR173. According to the different expression distribution, PNX plays a variety of biological functions. Based on the research progress in recent 10 years, this paper summarizes the expression and distribution of PNX in animals, and expounds the functional mechanism of PNX at each expression site. The role of PNX in hypothalamus is the most important and complex, which may be related to regulating the pulsed secretion of GnRH. It is hoped that this paper can clarify the direction of PNX for the future research, in order to make PNX a new diagnostic marker or about a target therapeutic drug.

【Key words】 Phoenixin(PNX);expression distribution;functional mechanism;hypothalamus;GnRH

随着分子生物学、生物信息学的迅速发展,人类基因组计划提供了丰富的生物学信息,近 10 a 来科学家运用这些技术不断发现新的神经因子,包括

Nesfatin-1、Spexin、Kisspeptin 以及 Phoenixin 等。人们也越发关注神经因子与脑功能之间复杂的作用机制。神经肽 Phoenixin(PNX)作为其中的一种新型神

DOI: 10.12083/SYSJ.220048

收稿日期 2022-01-13 本文编辑 张喜民 蔡瑞峰

本文引用信息: 李嘉悦,刘立,何玲玲,侯悦晨.神经肽 Phoenixin 的表达分布与功能机制的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(5):633-637.DOI: 10.12083/SYSJ.220048

Reference information: LI Jiayue, LIU Li, HE Lingling, HOU Yuechen. Research progress on the expression distribution and functional mechanism of neuropeptide Phoenixin[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 633-637. DOI: 10.12083/SYSJ.220048

神经肽,目前科学界的研究和运用仍处于初步阶段。神经肽 Phoenixin(PNX)有两种亚型 PNX-14 和 PNX-20,虽然序列结构有差异,但具有相似的生物学活性。

神经肽 PNX 首先是从大鼠下丘脑和牛心脏中被分离出的,现已确认存在于众多哺乳动物与非哺乳动物中,PNX 通过激活 G-蛋白偶联受体(GPR173),表达于生物体多种中枢及外周组织中。PNX 在中枢系统中的下丘脑区表达最显著,推测 PNX 可能在下丘脑-垂体-性腺(hypothalamus-pituitary-gonad, HPG)轴的多个水平发挥作用,通过激活 GnRH 受体,对 HPG 轴进行调控,从而起到促进生殖功能和食欲、减少焦虑行为,改善记忆与认知等生理功能。表达在中枢系统其他部位的 PNX 有助于提升小鼠的运动能力、记忆力、调节体液电解质平衡,并与皮肤的瘙痒、温度及内脏的痛觉相关,PNX 还有广泛的抗氧化、抗炎、保护线粒体、保护小胶质细胞和星形胶质细胞的作用。在外周组织中,作用最显著的是表达在胰腺细胞中的 PNX,可调控胰岛素的分泌,参与机体代谢,另外,在心脏、胸腺、胃、食道、脾脏、肺、小肠、空肠回肠、卵巢等组织中也检测到了该肽与其受体的表达,但其作用尚不完全明确。

本文综合关于神经肽 PNX 的研究,阐明其在动物及人体内的表达分布与作用机制,发现 PNX 在医学领域具备颇有价值的运用潜能,为今后的研究方向理清思路。

1 PNX 的概述

近 10 a 来,随着神经分子生物学和生物信息学的快速发展,各种新技术被应用于发掘内源性神经肽^[1],加之隐马尔科夫模型(hidden markov model, HMM)的成功引入和人类基因组计划所提供的丰富信息^[2],一些新的内源性神经肽的基因序列已被鉴定和识别^[3],其在动物体内不仅有普遍的生理活性,并且发挥了各自独特的效能,其中包括 Nesfatin-1、Spexin、Kisspeptin 以及 Phoenixin 等^[1]。

神经肽 Phoenixin(PNX)是 Smim20 蛋白的裂解产物^[4],其前体蛋白为 C4orf52。C4orf52 含有一个可以被酰胺化的 C-末端甘氨酸残基^[5]。C4orf52 蛋白裂解产生最多的是一个含有 14 个氨基酸残基的肽,序列为 DVQPPGLK V WSDPF-NH₂,这就是 PNX 的亚型之一 PNX-14^[6]。PNX 的另一种亚型是 PNX-20,其氨基酸序列为 AGIVQEDVQPPGLK V WSDPF-NH₂,是在与 PNX-14 共表达的 N-末端延伸出 6 个氨基酸肽^[7-8],PNX-20 在不同物种中的氨基酸序列稍有差

异^[9]。虽然 PNX-14 和 PNX-20 的序列结构有差异,但具有相似的生物学活性^[8]。

2 PNX 的表达分布

神经肽 PNX 首先从大鼠下丘脑和牛心脏中分离出^[5],现已确认存在于众多哺乳动物与非哺乳动物中,包括人、鼠、犬、猪、鱼、虾等^[2,8],PNX 通过激活 G-蛋白偶联受体(GPR173)^[4],显著表达于生物体的各个组织中。科学家对鼠^[10]、兔^[1]等动物的多种器官采用了 western blot 和免疫组织化学检测,以探索 PNX 的表达分布。相比较之下,PNX 在中枢系统中的下丘脑外侧(LH)、下丘脑腹内侧(VMH)、穹窿周围区^[5,10]、大脑中央内侧、杏仁核、三叉神经脊束、脊髓小脑束^[11]、孤束核^[4-5]中为高密度表达,在终纹床核、终纹后区、背侧运动核以及背侧迷走神经^[12-13]中为中密度表达,而在弓状核、视上核和中缝苍白球^[14-15]中则为低密度表达。有研究报道,该肽也表达于黑质网状部、房室核、垂体前叶和垂体后叶^[1,13]、海马体^[16]中。另外,在多种外周组织^[17]如心脏、胸腺^[10]、胃、食道、脾脏^[5]、肺、小肠、空肠回肠、胰腺^[11,13]、卵巢^[14]中也检测到了该肽与其受体的表达。

3 PNX 在外周组织中的功能机制

科学家们根据 PNX 及其受体的表达分布情况,进行了多种动物及临床实验,以明确其生物学作用。

近期实验表明,PNX 在大鼠胰腺的 α 和 β 细胞^[18]、胰岛外侧的朗格汉斯细胞中皆有所表达,并且 PNX 与胰高血糖素共定位^[11]。推测胰高血糖素阳性细胞可产生 PNX^[11]。PNX 与胰腺相互作用,通过影响胰岛细胞的功能,调控胰岛素的产生和分泌,有助于脂质代谢^[18]和能量平衡^[4]。其次,PNX 对心脏能产生保护作用^[18-19],研究显示 PNX 可直接作用于心肌细胞,在对冠状动脉压和心率无影响的情况下改变其收缩和舒张能力^[4,19]。另外,PNX 是胃肠道功能的关键调控因子,是一种重要的脑肠肽^[14-15]。

4 PNX 在中枢系统中的功能机制

4.1 PNX 在非下丘脑的中枢部位

在中枢神经系统中,phoenixin 的广泛分布提示其具有多效性^[11]。动物的体外实验将 PNX-14 直接注入小鼠海马体,观察到小鼠的运动能力、记忆力均有所提升^[12,16],且海马区内的 PNX-14 被证实持续癫痫样活动中起到了调节作用^[20-21]。

视上核(SON)和室旁核(PVN)的 PNX 受体信号

提示 PNX 可能有刺激精氨酸加压素 (AVP)、催产素 (OT) 释放的作用^[1, 22], 相关的动物体外实验将 Phoenixin 注入脑室验证了此假设, 推测 Phoenixin 通过对 AVP、OT 释放的影响, 在控制体液和电解质稳态方面起到潜在的重要作用^[22]。另外, PNX 在 SON 与 PVN 中的表达与焦虑信号的调控相关^[11], OT 与 AVP 是公认的压力调节素, 作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA), 可影响室旁核细胞合成促肾上腺皮质激素释放激素 (CRF)^[1], 并能将室旁核的激活信号投射到大脑调节焦虑和压力的区域, 如杏仁核^[12]中。而在孤束核 (NST) 这一脑区中较高表达的 PNX 也与 HPA 轴的压力调节相关^[4], 实验表明其能向弓状体发出广泛的肾上腺素能投射信号^[23]。总之, PNX 经上述脑区的作用, 影响了肾上腺素的合成和释放^[1], 对压力情绪进行调节。另外, 科学家根据在中缝苍白球的 Phoenixin-14 免疫反应性, 推测该肽也参与了抑郁症的调解^[11]。

研究显示 PNX 在背根神经节、三叉神经节、结节状神经节、肌间神经等感觉神经中有所表达, 并且在背角浅层的细胞突起和三叉神经脊束中有高密度的表达, 提示 PNX 可能是大脑-皮肤、大脑-肠道连接中的神经因子^[1]。相关的动物实验结果证实了此推测: 在动物皮肤中检测到了 PNX 的表达, 追踪鉴定 PNX 发出的信号投射到了脊髓背角细胞, 且皮下注射 PNX-14 会导致小鼠进行抓挠行为^[3]。提示 PNX 在感觉纤维中起作用, 并将信号从皮肤传到脊髓。其次, PNX 与三叉神经脊核发出的温度信号以及内脏的痛觉相关^[11]。

另外, 近年来 PNX 被发现在大脑的多个区域中, 有抗氧化、抗炎、保护线粒体的作用, 具有治疗神经损伤的潜力^[24]。首先, 实验表明 PNX-14 能通过降低 NO 从而减轻氧化应激; 通过抑制 OGD/R 诱导 HMGB1 的表达, 减轻急性炎症级联反应^[25]; 通过显著降低 ROS、维持 SOD 水平, 抑制 LPS 诱导的神经损伤^[24]。其次, PNX-20 可以刺激线粒体的表达基因, 从而增加线粒体的 DNA 含量和细胞内 ATP 含量^[26], 并且减轻小胶质细胞的炎症损伤^[27], 对星形胶质细胞也能起到保护作用^[4]。

4.2 PNX 在下丘脑内的作用机制 在动物体内有着最高水平 PNX 表达的组织是下丘脑^[1, 5]。同一物种中, 与周围组织相比, PNX 在下丘脑中的表达至少高出 5 倍^[5, 11]。近年来有科学家在垂体中检测到了该肽的表达, 推测 PNX 可能是通过下丘脑-垂体的内分泌轴起作用^[28]。PNX 被视为促性腺激素轴刺激物,

可调节类固醇的活性^[12], 推测 PNX 可能在下丘脑-垂体-性腺 (HPG) 轴的多个水平发挥作用^[3, 28]。外源性研究证实^[1], PNX 与 GPR173 的结合可激活下丘脑内的特异性环磷酸腺苷-蛋白激酶 A 通路^[23], 刺激 GnRH 受体的 mRNA 表达^[6], 调节 GnRH 分泌^[16], 进而控制垂体中促性腺激素 LH、FSH 的释放^[13-14]。体外研究证明, PNX 也可能直接作用于垂体^[29], 上调垂体前叶细胞中促性腺激素的表达^[30]。综合近几年的众多动物及临床实验, 下丘脑内的 PNX 在调节生殖、抗焦虑^[18]、调控体温^[8]、影响进食^[14]、形成记忆^[16]和改善认知能力等方面都有潜在的作用。

4.2.1 对生殖系统的影响: 雄性的 GnRH 分泌频率较为恒定^[29], LH、FSH 可激活睾丸间质细胞合成睾酮素^[17], PNX 的体外注射研究证明 PNX 可增加雄性小鼠的血浆 FSH、LH 及睾酮素水平^[17], 有助于改善生育能力低下、青春期迟滞等生殖功能障碍^[28]。

相较于雄性, PNX 对雌性生殖系统调节的研究更为丰富、成熟。雌性的 GnRH 分泌的频率和程度与生殖周期密切相关。通过实验检测到 PNX 与其受体在性腺轴中的表达与月经周期相关^[29], 结合对小鼠体外注射 PNX^[10]和体内 siRNA 敲除实验的结果—雌鼠的发情延迟和发情基因表达减少^[1, 5]、垂体 GnRH 受体表达降低^[3]、LH 分泌减少^[30], 推测 PNX 是调节生殖激素分泌的重要肽类^[28]。其次, PNX 表达于卵巢和卵泡^[18], 可以促进雌二醇的生成^[11]。PNX 也能刺激卵泡发育基因的表达, 影响卵泡的成熟, 从而增加卵母细胞的数量^[4]。另外, 研究发现患有多囊卵巢综合征 (PCOS) 的患者 PNX 水平升高较明显^[12, 30]。PCOS 患者存在神经内分泌的异常, 包括 GnRH 脉冲式分泌频率过快^[30]、血清中的 LH、雄激素水平过高^[13]等, 这可能与 PNX 对 GnRH 的脉冲释放的调控有关。

需要指出的是, PNX 对 HPG 轴的调节作用并不是单一的, 而是与多种因素相互作用的结果。如 PNX 与神经肽 Nesfatin-1 在下丘脑中共表达, 推测可共同诱导各种性激素的分泌^[17], 并且弓状核含有一个可表达 PNX 的 Kisspeptin 核团神经元群, 可将传出信号发送至下丘脑, 参与调控 GnRH 的分泌^[3]。此外, 性腺轴的功能会受肾上腺轴 (HPA) 功能的影响, 且孤束核 (NTS) 作为后脑的自主神经整合中心, 当机体承受一定水平的生理或心理压力时, NTS 会通过脑区的连通性激活 HPA 轴, 改变下丘脑内 PNX 的水平, 从而影响 HPG 轴的激素分泌。

4.2.2 调节焦虑行为: PNX 在下丘脑内的抗焦虑作用是经过多项实验证实的。GnRH 激动剂可在大鼠

体内产生抗焦虑作用^[8],且选择性 GnRH 受体拮抗剂(Cetrorelix)能部分消除 PNX-14 的抗焦虑作用^[12],推测下丘脑中的 PNX 是通过调节 GnRH 的分泌起到抗焦虑作用的。

动物的体外实验将 PNX-14 以不同剂量注射到小鼠的下丘脑前区,观测到小鼠出现剂量相关性的抗焦虑行为改变,表现为在旷场实验和高架十字迷宫实验中的焦虑行为减少^[8],而将 PNX-14 注射到掌控情绪的中央杏仁核并未产生抗焦虑作用^[3],进一步证实 PNX 是在下丘脑中起到抗焦虑作用的。另外,行为学实验显示束缚应激影响了动物体内的 PNX 水平^[20];而在临床实验中,报告显示受试者的焦虑程度与 PNX 的含量呈负相关^[10]。

4.2.3 调节体温:有报道称 GnRH 是一个重要的体温调节因子^[8],科学家推测下丘脑内的 PNX 可以通过调控 GnRH 的分泌从而调节动物体温^[6]。研究发现,体外注射 PNX 的小鼠核心温度降低^[8],并且运用 GnRH 受体拮抗剂 Cetrorelix 可完全拮抗 PNX 引起的体温降低^[6],这两项实验结果证明了上述推测^[3]。

4.2.4 调节食欲:PNX 被认为是一种能调节食欲的神经肽^[18]。实验将 PNX-14 注入小鼠侧脑室,发现小鼠的用餐时间和进餐量增加,且用餐间隔期间的饱腹感降低^[14],证明 PNX 有促进进食行为的作用^[11],并且这种促食欲作用与下丘脑所调节的昼夜节律相关^[12]。

4.2.5 参与记忆形成和认知功能:体外实验给小鼠中枢注射 PNX-14 后,观察到小鼠的位置识别能力增强、记忆维持时间增加^[31]。阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)患者淀粉样斑块中存在 α -突触核蛋白,可与细胞外 β 淀粉样蛋白共同促进沉淀,所以大脑中 A β 蛋白的沉积是引发 AD 的关键因素,有动物实验给小鼠侧脑室中注射 A β 1-42, 14 d 后会出现记忆损伤并形成痴呆,而在脑室注射 PNX-14 后能显著减少 A β 1-42 淀粉样蛋白的沉积和记忆损伤^[6],并且 PNX 能改善由东莨菪碱引起的记忆损害^[12]。轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者的记忆和其他认知域出现受损,但程度尚未达到痴呆的标准^[31],在相关人体临床研究中,有 MCI 的老年患者血浆中的 PNX 水平与主观记忆主诉及逻辑记忆能力呈负相关,此外,患有轻度认知障碍的成年女性和男性的 Phoenixin 水平降低。有研究称 HPG 轴分泌的 GnRH 可能参与调节了学习和记忆功能^[12],GnRH 受体拮抗剂 Cetrorelix 可以降低 PNX 改善小鼠记忆力的效能^[4],另外,由 GnRH 刺激分泌的 FSH、LH 和睾酮素等性激素也参与了学习、记忆等认知功能^[6],并且 LH 可以调

节 A β 的加工沉积^[16]。上述研究证明,PNX-14 可能是通过激活 GnRH 受体,形成并延长记忆,改善认知功能^[6]。尽管科学界在近几年对 AD 生物标志物的研究取得了较快发展,但对疾病的诊断、治疗仍然没有突破性进展^[32],上述研究结果提示 PNX-14 有望成为 AD 的诊断标志物或治疗有效药物^[16]。

5 小结

近年来,不断有新的神经肽被发现,Phoenixin (PNX)作为其中的一员,在动物下丘脑内的表达含量最显著,最初发现的生物学功能是与生殖相关,故又被称作神经生殖肽凤凰素。近期的多项研究在中枢系统的其他部位,以及各种外周组织中均发现了 PNX 的表达^[11]。根据表达位点的不同,PNX 表现出多效性^[24]。如在外周组织中,作用最显著的是表达在胰腺细胞中的 PNX,其可调控胰岛素的分泌^[18],参与机体代谢^[13]。而在中枢系统中,表达在海马体内的 PNX 有助于提升小鼠的运动能力、记忆力;也能刺激 AVP 和 OT 释放^[1],在调节体液电解质平衡的同时^[22],参与 HPA 轴的压力调节^[31];表达在感觉神经中的 PNX 被认为是连接大脑与皮肤、大脑与肠道的重要神经因子^[11],与皮肤的瘙痒、温度及内脏的痛觉相关^[11];并且 PNX 有广泛的抗氧化、抗炎、保护线粒体、保护小胶质细胞和星形胶质细胞的作用^[24]。最后,PNX 在下丘脑中的作用最复杂和重要,其通过激活 GnRH 受体,对 HPG 轴进行调控^[17],起到促进生殖功能^[10]和食欲^[18]、减少焦虑行为^[12],改善记忆与认知等生理功能。

6 展望

PNX 作为一种多效且高效的新型神经肽,被多项实验证明有正向调节动物多种生理功能的作用。目前的实验表明 PNX 可以运用于治疗皮肤瘙痒、改善生殖功能障碍、缓解焦虑抑郁等情绪障碍、延缓 AD 的记忆力减退、修复脑卒中后的神经损伤。而对于心脏的保护、食欲和机体能量代谢以及体温的调节机制尚不完全明确,需要进一步研究。望本文为 PNX 未来的研究方向理清思路,以期 PNX 能够在不久后运用到临床工作中,成为某些疾病的诊断标志物或靶点治疗药物,这将会给多个医学学科带来有价值的突破。

7 参考文献

[1] LYU R M, COWAN A, ZHANG Y, et al. Phoenixin: a novel brain-gut-skin peptide with multiple bioactivity[J]. Acta Pharma-

- col Sin, 2018, 39(5):770-773. DOI:10.1038/aps.2017.195.
- [2] CLARKE S A, DHILLO W S. Phoenixin and Its Role in Reproductive Hormone Release [J]. *Semin Reprod Med*, 2019, 37(4):191-196. DOI:10.1055/s-0039-3400964.
 - [3] STEIN L M, HADDOCK C J, SAMSON W K, et al. The phoenixins: From discovery of the hormone to identification of the receptor and potential physiologic actions [J]. *Peptides*, 2018, 106(8):45-48. DOI:10.1016/j.peptides.2018.06.005.
 - [4] BILLERT M, RAK A, NOWAK K W, et al. Phoenixin: More than Reproductive Peptide [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21):8378. DOI:10.3390/ijms21218378.
 - [5] YOSTEN G L, LYU R M, HSUEH A J, et al. A novel reproductive peptide, phoenixin [J]. *Neuroendocrinol*, 2013, 25(2):206-215. DOI:10.1111/j.1365-2826.2012.02381.x.
 - [6] 贺真. Phoenixin-14 在小鼠焦虑和认知行为的作用及机制研究 [D]. 兰州大学, 2016. DOI:10.7666/d.D01033573.
 - [7] LYU R M, HUANG X F, ZHANG Y, et al. Phoenixin: a novel peptide in rodent sensory ganglia [J]. *Neuroscience*, 2013, 250:622-631. DOI:10.1016/j.neuroscience.2013.07.057.
 - [8] JIANG J H, HE Z, PENG Y L, et al. Effects of Phoenixin-14 on anxiolytic-like behavior in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 286:39-48. DOI:10.1016/j.bbr.2015.02.011.
 - [9] ULLAH K. 内分泌紊乱和女性不孕: Phoenixin-14 和雌激素水平的病理生理学研究 [D]. 浙江大学, 2017.
 - [10] HOFMAN T, WEIBERT E, AHNIS A, et al. Phoenixin is negatively associated with anxiety in obese men [J]. *Peptides*, 2017, 88:32-36. DOI:10.1016/j.peptides.2016.12.011.
 - [11] PRINZ P, SCHARNER S, FRIEDRICH T, et al. Central and peripheral expression sites of phoenixin-14 immunoreactivity in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 493(1):195-201. DOI:10.1016/j.bbrc.2017.09.048.
 - [12] PAŁASZ A, JANAS-KOZIK M, BORROW A, et al. The potential role of the novel hypothalamic neuropeptides nesfatin-1, phoenixin, spexin and kisspeptin in the pathogenesis of anxiety and anorexia nervosa [J]. *Neurochem Int*, 2018, 113:120-136. DOI:10.1016/j.neuint.2017.12.006.
 - [13] MCILWRAITH E K, BELSHAM D D. Phoenixin: uncovering its receptor, signaling and functions [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5):774-778. DOI:10.1038/aps.2018.13.
 - [14] PAŁASZ A, TYSZKIEWICZ-NWAFOR M, SUSZKA-ŚWITEK A, et al. Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with anorexia nervosa-association with psychiatric symptoms [J]. *Nutr Neurosci*, 2021, 24(11):896-906. DOI:10.1080/1028415X.2019.1692494.
 - [15] SCHALLA M A, STENGEL A. The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7):2117. DOI:10.3390/ijms19072117.
 - [16] JIANG J H, HE Z, PENG Y L, et al. Phoenixin-14 enhances memory and mitigates memory impairment induced by A β 1-42 and scopolamine in mice [J]. *Brain Res*, 2015, 1629:298-308. DOI:10.1016/j.brainres.2015.10.030.
 - [17] GUVENC G, AITINBAS B, KASIKCI E, et al. Contingent role of phoenixin and nesfatin-1 on secretions of the male reproductive hormones [J]. *Andrologia*, 2019, 51(11):e13410. DOI:10.1111/and.13410.
 - [18] BILLERT M, KOLODZIEJS P A, STROWSKI M Z, et al. Phoenixin-14 stimulates proliferation and insulin secretion in insulin producing INS-1E cells [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2019, 1866(12):118533. DOI:10.1016/j.bbamer.2019.118533.
 - [19] ROCCA C, SCAVELLO F, GRANIERI M C, et al. Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(4):743-756. DOI:10.1007/s00018-017-2661-3.
 - [20] SCHALLA M A, GOEBEL-STENGEL M, FRIEDRICH T, et al. Restraint stress affects circulating NUCB2/nesfatin-1 and phoenixin levels in male rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 122:104906. DOI:10.1016/j.psyneuen.2020.104906.
 - [21] KALKAN Ö F, ŞAHİN Z, ÖZTÜRK H, et al. Phoenixin-14 reduces the frequency of interictal-like events in mice brain slices [J]. *Exp Brain Res*, 2021, 239(9):2841-2849. DOI:10.1007/s00221-021-06179-5.
 - [22] GASPARINI S, STEIN L M, LOEWEN S P, et al. Novel regulator of vasopressin secretion: phoenixin [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2018, 314(4):R623-R628. DOI:10.1152/ajpregu.00426.2017.
 - [23] GROVER H M, SMITH P M, FERGUSON A V. Phoenixin influences the excitability of nucleus of the solitary tract neurones, effects which are modified by environmental and glucocorticoid stress [J]. *J Neuroendocrinol*, 2020, 32(6):e12855. DOI:10.1111/jne.12855.
 - [24] WANG J, ZHENG B, YANG S, et al. The protective effects of phoenixin-14 against lipopolysaccharide-induced inflammation and inflammasome activation in astrocytes [J]. *Inflamm Res*, 2020, 69(8):779-787. DOI:10.1007/s00011-020-01355-9.
 - [25] ZHANG B, LI J. Phoenixin-14 protects human brain vascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced inflammation and permeability [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 682:108275. DOI:10.1016/j.abb.2020.108275.
 - [26] YANG Y, LV Y, LIU J, et al. Phoenixin 20 promotes neuronal mitochondrial biogenesis via CREB-PGC-1 α pathway [J]. *J Mol Histol*, 2020, 51(2):173-181. DOI:10.1007/s10735-020-09867-8.
 - [27] MA H, SU D, WANG Q, et al. Phoenixin 14 inhibits ischemia-reperfusion-induced cytotoxicity in microglia [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 689:108411. DOI:10.1016/j.abb.2020.108411.
 - [28] STEIN L M, TULLOCK C W, MATHEWS S K, et al. Hypothalamic action of phoenixin to control reproductive hormone secretion in females: importance of the orphan G protein-coupled receptor Gpr173 [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2016, 311(3):R489-496. DOI:10.1152/ajpregu.00191.2016.
 - [29] SUSZKA-ŚWITEK A, PAŁASZ A, FILIPCZYK Ł, et al. The GnRH analogues affect novel neuropeptide SMIM20/phoenixin and GPR173 receptor expressions in the female rat hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2019, 46(4):350-359. DOI:10.1111/1440-1681.13061.
 - [30] ULLAH K, UR RAHMAN T, WU D D, et al. Phoenixin-14 concentrations are increased in association with luteinizing hormone and nesfatin-1 concentrations in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Clin Chim Acta*, 2017, 471:243-247. DOI:10.1016/j.cca.2017.06.013.
 - [31] 钱来, 秦若梦, 赵辉. 阿尔茨海默病患者认知域与脑皮层下结构体积的相关性研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(12):1013-1019. DOI:10.12083/SYSJ.2021.11.032.
 - [32] 刘亚君, 王运良. 阿尔茨海默病的生物标记物研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(11):1008-1012. DOI:10.12083/SYSJ.2021.15.017.