VGF 及其衍生肽 *

王而强 何 凡 曲 方△

(沈阳军区总医院神经内科 辽宁 沈阳 110840)

摘要:神经肽 VGF 广泛存在于中枢神经系统和外周神经系统中,在垂体、肾上腺髓质、胃肠内分泌细胞和胰岛 β 细胞中亦有表达。神经细胞 / 内分泌细胞表达 VGF 多肽受到神经营养因子、神经元活性等因素的调控。目前证实,VGF 及其衍生肽参与生物体的能量平衡、新陈代谢以及生殖发育等的调节。在神经系统变性病及情感性精神障碍的相关研究也日益受到关注。本文就神经肽 VGF 及其衍生肽的生化、生理特性及病理生理作用做一综述。

关键词:VGF;神经肽;VGF 衍生肽;抑郁症;神经变性病

中图分类号:R741 **文献标识码**:A **文章编号**:1673-6273(2012)23-4572-05

VGF and its Derived Peptides*

WANG Er-qiang, HE Fan, QU Fang△

(Department of Neurology, The General Hospital of Shenyang Military Region, Shenyang, Liaoning, 110840, China)

ABSTRACT: The neuropeptide VGF is a widespread constituent in the central and peripheral nervous system, and also expressed in pituitary, adrenal medulla and gastrointestinal endocrine cells as well as pancreatic β cells. VGF peptides are expressed in Neurons and endocrine cells, which regulated by neurotrophic factor, neuronal activity and other factors. It has been confirmed that VGF and its derivatives are involved in the organism's energy balance, metabolism, reproductive development and other reactions. There is increasing concern for VGF peptides related research in the nervous system degeneration and affective disorder. This review summarized the biochemical and physiological characteristics of neuropeptide VGF and its derivatives and their roles in pathophysiology.

Key words: VGF; Neuropeptides; VGF Derived peptides; Depression; Nerve degeneration

Chinese Library Classification(CLC): R741 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)23-4572-05

前言

VGF(不是首字母缩写)是一种由神经细胞和神经内分泌细胞表达的多肽,是根据其相应的基因名称 vgf 命名的。1985 年,Levi 等用神经生长因子(NGF)刺激大鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC12 cells)后,发现一互补脱氧核糖核酸(cDNA)序列被迅速诱导、大量复制,由该基因序列转录出的 mRNA 所编码的多肽,即 VGF,分子量约 90 kDa[1]。随后的氨基酸序列分析发现,VGF 还是一些具有多生物学效应神经肽的前体。

1 VGF 的结构及其衍生肽的命名

VGF 多肽:在人类中由 615 个氨基酸组成、在大鼠和小鼠中由 617 个氨基酸组成。根据其氨基酸序列推算,大鼠 VGF 的分子量约为 68 kDa。通过免疫印迹分析检测到 PC12 细胞株产生的 VGF,却是分子量为 80～90 kDa 的双联体。这可能是由于 VGF 分子中脯氨酸残基的含量非常高,对 VGF 电泳迁移率产生影响所致。研究发现大鼠脑组织匀浆,除了 80～90 kDa 的双联体外,还存在一些较小分子量 VGF 多肽的 C 端片段。早期发现的有分子量 20 kDa 和 10 kDa 的 C 端片段,命名为 VGF20 和 VGF10,后来又陆续检测到 18 kDa 和 6 kDa 的 C 端片段(VGF18 和 VGF6)。Stark 等在人脑脊液中发现三个 N 端片段(氨基酸 23～62, 26～62, 23～59)的 VGF 衍生物。在寻找新的 C 端酰胺化的多肽过程中,发现了由人类甲状腺髓样癌 TT 细胞分泌的两个 VGF 片段,命名为神经内分泌调节肽 -1(NERP-1)和神经内分泌调节肽 -2(NERP-2)[2]。研究显示,VGF 衍生肽是由内切蛋白酶(主要是激素原转化酶)作用于 VGF 的特定切割位点产生的蛋白片段(图 1)[3]。对于大鼠、小鼠和人类的 VGF 序列来说,至少存在 10 个潜在的激素原转化酶切割位点,并且是经大脑和胃肠道共同处理后产生的衍生肽[4]。表 1 显示目前知道的部分 VGF 衍生肽,实际数量可能远不止这些。为了命名简化,规定以每个衍生肽前 4 位氨基酸的简写加上其氨基酸数目来命名,例如,VGF10 可以称为 TLQP-62。

2 VGF 的分布

Vgf 基因最开始是在中枢和周围神经系统胚胎发生早期的个别神经营养因子作用靶点表达。在大鼠胚胎期第 11.5 天(E11.5),于原基、交感神经系和神经中枢背侧根开始检测到 VGF。随着胚胎发育(E13.5～E15.5),VGF mRNA 在脊髓腹侧、颅神经核、前脑基底部、脑垂体和肾上腺陆续被检测出。在胚胎晚期(E17.5～E19.5),VGF 在中枢神经系统中分布位点增多,而

* 基金项目:沈阳军区总医院重点科研基金课题[06Y-Z15]

作者简介:王而强(1984),男,硕士研究生,E-mail:270599282@qq.com

△通讯作者:曲方(1954),男,博士,硕士生导师,主要从事脑血管病、神经系统变性病等研究, E-mail: fangqu168@hotmail.com

(收稿日期:2011-12-23 接受日期:2012-01-15)

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

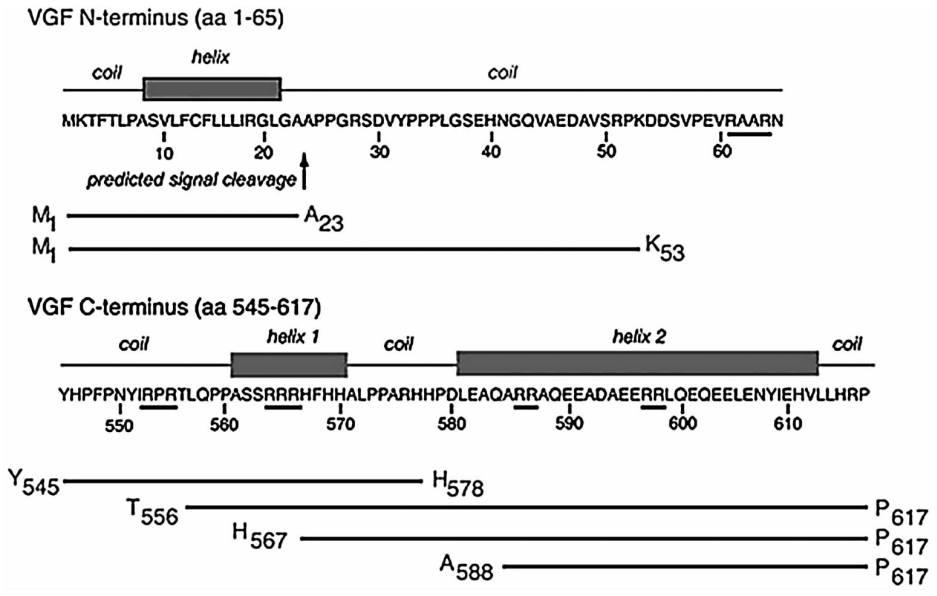

图 1 VGF 的氨基酸序列和切割位点

Fig. 1 Amino acid sequences and cleavage sites of VGF

表 1 目前知道的部分 VGF 衍生肽

Table 1 List of part of the currently known VGF-derived peptides

	Name	Sequence	aa	Length
Rat		RLQEQEEL...	598–617	20
	VGF2	LQEQEEL...	599–617	19
		EQEEL...	601–617	17
		QEEL...	602–617	16
	Peptide V	RAQEE...	587–617	31
		AQEE...	588–617	30
	VGF6	HFHH...	567–617	51
	VGF10	TLQP...	556–617	62
	VGF18	Unknown		
	VGF20	NAPP...[a]	489–617[a]	129
Human		APPG...	23–62	40
		APPG...	23–59	37
		GRPE...	26–62	37

且在食道、胃（包括内分泌细胞和肠肌丛）和胰腺也初次检测到。出生后，VGF 多肽分布范围继续扩展，基本上整个大脑及脑脊液都可检测到，然而 VGF mRNA 只在神经元、神经内分泌组织以及外周内分泌组织中被检测到。在成年大鼠脑，VGF mRNA 分布广泛，在嗅觉系统、大脑皮质、下丘脑、海马大量表达，在脊髓 α 和 γ 运动神经元以及肾上腺髓质亦可检测到[5]。

VGF 多肽由特定的神经细胞和神经内分泌细胞产生，经蛋白水解处理生成各种衍生肽，这些衍生肽储存于细胞的致密小泡中，细胞去极化后由致密小泡释放（如图 2 所示）。因此推测，VGF 的生物学作用是传递细胞间信息，如同脑垂体、肾上腺髓质、胰腺、胃肠道的内分泌细胞产生肽类或儿茶酚胺类物质一样。VGF 就像胆囊收缩素、瘦素等肽类激素一样由大脑和消化道分泌，起着调控摄食和能量支出作用[6]。在小脑颗粒细胞、感觉神经元、内分泌细胞、胰岛 β 细胞的原代培养中，也可检测到小分子量的 VGF 衍生肽，其他一些组织（如肾上腺髓质）或细胞株（垂体 GH3 和神经嵴 PC12）实际上只产生 80～90 kDa 的双联体 VGF，而无法检测到小分子量的 VGF 衍生肽。

中枢神经系统含有大量的 VGF 多肽，特别是在下丘脑神经元和小脑颗粒细胞；在周围神经系统的交感神经元、感觉神经元和肠神经丛中，VGF 多肽的含量也很丰富。在下丘脑 - 腺垂体轴发现多种 VGF 衍生肽，特别是在内侧下丘脑 VGF 的表达量最多，主要位于弓状核、视交叉上核、室旁核和视上核以及垂体前部的内分泌细胞。在肾上腺，VGF mRNA 只在髓质表达，绝大部分是较大分子量的 VGF 衍生肽。在胰腺，VGF 由 β 细胞和胰岛瘤细胞表达，而且胰岛瘤细胞受刺激后只释放小分子量 VGF 多肽。

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

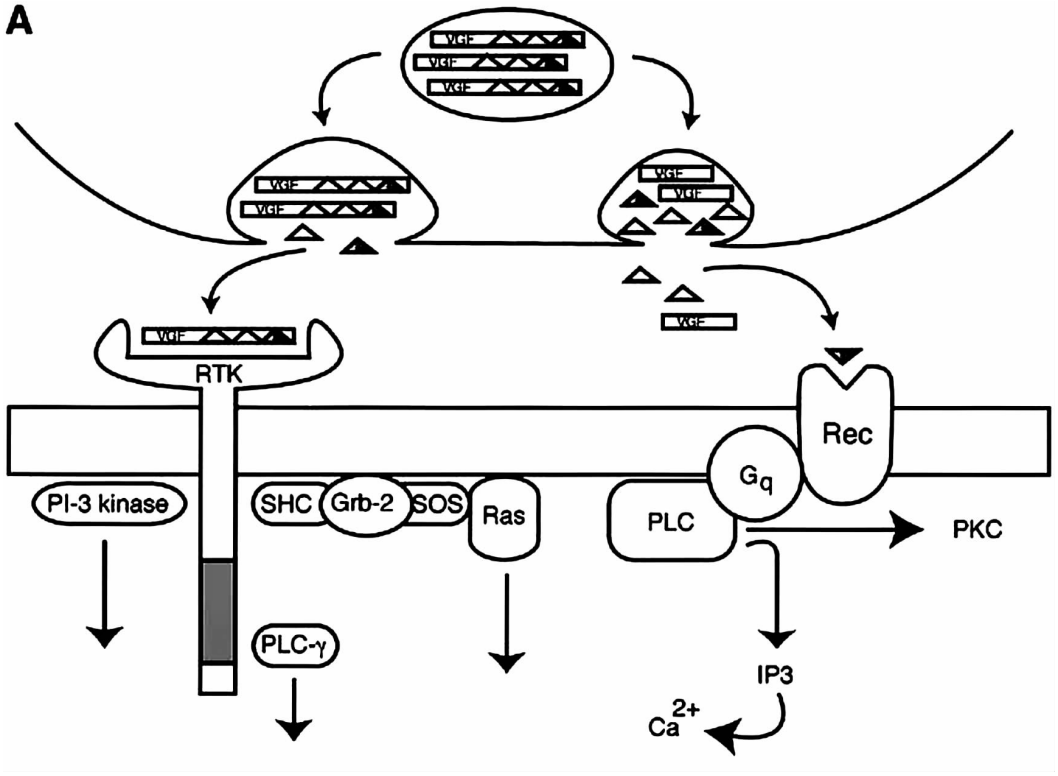

图 2 神经细胞和神经内分泌细胞 VGF 及其衍生物的作用模式

Fig. 2 Working mechanisms of VGF and VGF-derived peptides in neuronal and neuroendocrine cells

注：上图概述了完整的 VGF（长方形）及其衍生肽（小三角形）储存在致密小泡中，在一定条件刺激后释放，作用于相应的受体（酪氨酸激酶受体），进一步激活下游的级联反应。

Note: A diagram depicting release of the intact VGF precursor (large rectangle) or peptide fragments (smaller triangles) from the regulated secretory pathway is shown. Binding of the full-length VGF polypeptide to a receptor tyrosine kinase (RTK), followed by activation of a downstream signaling cascade, and/or interaction of one of the VGF peptides with a G-protein-coupled receptor, followed by release of calcium from intracellular stores, are possible mechanisms of action of VGF.

3 VGF 的表达与调控

神经营养因子（NGF、BDNF、NT3、NT4/5 和 NT6）参与中枢神经系统神经元存活和分化的调控，并且对分化成熟的神经元可塑性反应起着重要作用。通过一系列独立的、应用病毒差异杂交技术等实验证实，vgf 基因是对 NGF 反应敏感的延迟早期基因中的一种。也就是说，NGF 可诱导 vgf 基因的增量调节，进而促进 VGF 多肽的表达。研究还发现，除了 NGF 外，应用其他神经营养因子（BDNF、NT3）刺激敏感的靶神经（皮层神经元、海马神经元）也可以出现 vgf 基因的增量调节。有趣的是，vgf 基因具有选择性地被敏感的神经营养因子激活，例如，其他一些生长因子(如 EGF、FGF、IL-6 和胰岛素）也能作用于 PC12 细胞，并诱导早期基因的转录，但是其诱导的 VGF mRNA 的水平仅有微量增加。

VGF 的合成不仅仅受神经营养因子调节。在视觉发育的关键时期，应用河豚毒素阻断视网膜神经元活性，导致 VGF mRNA 的表达显著减少，可见神经活性在神经元表达 VGF 的过程中起着重要作用。有研究表明，VGF mRNA 的水平也受视交叉上核对光反应及昼夜节律的调节。最近的一些研究还证实，VGF 的表达受脑干延髓孤束核、迷走神经运动背核、下丘脑参与摄食的特定核团、盐负荷及肾上腺切除术等的影响。

4 VGF 及其衍生肽的生物学效应

4.1 维持能量平衡和食物摄入

近年来，从分子和基因水平提出了能量平衡模式，即“调定点”假说。下丘脑在“调定点”的设定中起主要作用，损害内侧下丘脑导致过量摄食和肥胖，损害外侧下丘脑有相反的作用。能量存储于脂肪中是由体内循环的激素调控的。例如，瘦素（Leptin）的作用是由下丘脑表面受体介导的，缺乏瘦素可导致摄入食物过多、消耗能量减少，脂肪过度囤积，进而引起肥胖。下丘脑还存在增强食欲的介质，包括黑皮质素受体 MC、神经肽 Y（NPY）、CRH、食欲素等，它们的作用是控制能量消耗，改变交感神经紧张性和调节甲状腺激素分泌。选择性敲除小鼠 vgf 基因的研究发现，VGF 缺乏型小鼠出现体重减轻（较正常小鼠轻 30～50%），体内脂肪不成比例地减少，能量过度或不恰当消耗。因此推论，VGF 或其衍生物参与能量平衡的调控。研究发现，VGF 缺乏型小鼠瘦素水平较正常组减少 10 %，前阿片黑素细胞皮质激素（POMC）减少，刺激食欲的神经肽 Y（NPY）和刺鼠相关蛋白(AGRP)增加。可见 VGF 缺乏型小鼠下丘脑介导的饥饿反应增强、甲状腺激素水平下降、摄入食物量增加。那

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

为什么 VGF 缺乏型小鼠的体重却下降呢 ?进一步的分析发现，在静息状态下，VGF 缺乏型小鼠消耗的氧气量 （标准化计算）是同窝正常组小鼠的 2 倍 (基础代谢率高) ，而且 VGF 缺乏型小鼠的自发活动增多，自发活动距离是正常组小鼠的 10 倍。由此推测，有生物活性的 VGF 是通过改变 " 调定点 "，直接或间接影响摄食、能量支出、自主活动、交感神经活动、胃肠蠕动和 / 或分泌及胰腺分泌的作用以维持能量平衡[7]。Hahm 等[8]还发现，正常小鼠在饥饿时下丘脑 vgf 基因的表达减少，说明 VGF 在饥饿时的调节能量消耗方面起着必要的作用。

4.2 维持水分平衡

NERP-1 和 NERP-2 存在于大鼠的大脑中，尤其是下丘脑视上核和室旁核。经侧脑室注射 NERP，可以抑制高渗盐水诱导的抗利尿激素分泌，而且，NERP 抗体可防止血浆抗利尿激素因水负荷反应而减少，因此推测 VGF 衍生肽 (NERP) 在保持水平衡方面扮演重要角色。如前所述，VGF mRNA 可被盐负荷诱导，由此可知，VGF 衍生肽参与相关的适应性反应[9]。

4.3 协调生殖和发育

通过选择性敲除小鼠 vgf 基因发现，VGF 缺乏型小鼠丧失了生育能力。VGF 的 C 端衍生肽，包括大鼠的 VGF599-617 序列，是最早发现的在体内具有生物学活性的肽。侧脑室注射 VGF 衍生肽 (包括上述序列) 可通过高价氮氧化物介导的催产素能传导通路，诱导雄性大鼠阴茎勃起。VGF 在妊娠子宫表达，可能还有维持妊娠的作用。最近，VGF 衍生肽 (TLQP-21) 在雄性大鼠生殖轴不同水平的多种作用被陆续发现[10]。中枢给予 TLQP-21 可显著诱导促性腺激素释放激素 (GnRH) 的分泌。在体外，TLQP-21 可诱导青春期 (不包括成年) 雄性大鼠下垂体分泌黄体生成素 (LH) ，还能增强人绒毛膜促性腺激素 (hCG) 通过成熟的睾丸组织刺激睾丸酮分泌的作用。通过对青春期雄性慢性营养不良大鼠重复中枢给药 (TLQP-21) 证实，TLQP-21 能够改善因食物不足导致的促性腺激素分泌不足、青春期局部脱敏和青春期延缓等症状。

4.4 对胃肠道的作用

TLQP-21 可促使胃粘膜释放前列腺素，从而引起胃基底部收缩。侧脑室注射 TLQP-21 可导致胃排空减少 40%[11]，通过胃生长抑素和前列腺素抑制胃酸的分泌，防止乙醇诱导的胃溃疡发生。这些作用的发挥需要辣椒素敏感的感觉神经保持一定的完整性[12,13]。

4.5 调节感觉神经和疼痛的传导

在福尔马林炎症疼痛模型中，外周注射 TLQP-21 可导致痛觉过敏，而中枢给药却产生镇痛作用[14]。在神经鞘内注射较长的 VGF 衍生肽 (TLQP-62) 可出现持续的机械性和冷异常性疼痛感[15]。无论是在体还是体外培养，切断背根神经节神经元可出现 VGF 肽的大量聚集。鞘内注射 VGF 的 C 端衍生肽 -V 肽 (VGF588-617 或 AQEE-30) 或其较短肽链的 VGF599-617，可激活脊髓小胶质细胞有丝分裂原激活蛋白 (MAP) 激酶 p38，表现出热痛觉过敏[16]。

4.6 参与神经细胞凋亡

在小脑颗粒细胞培养中发现，TLQP-21 能阻止由于血清剥夺和钾剥夺所诱导的细胞凋亡 [17]。在原代混合培养 SOD1-G93A 型小鼠 (肌萎缩侧索硬化模型) 脊髓神经元，病毒介导的外源性 VGF 表达显著减弱了 （神经元） 兴奋毒性损伤[18]，最近的研究证实，一种小分子 VGF mRNA 诱导物 (SUN N8075) 在抗内质网应激诱导细胞死亡中发挥显著的保护效应，这种分子防止 VGF 在 SOD1 转基因鼠脊髓表达减少，从而延缓了疾病进展和延长动物存活时间[19]。

5 VGF 与神经精神疾病

5.1 神经变性疾病

Cocco 等[20]在帕金森病和老年痴呆症患者死后检测大脑皮质 VGF 多种衍生肽，发现帕金森病和老年痴呆症患者顶叶皮质 VGF 衍生物的含量很低。一项大样本的对比研究发现，AD 患者脑脊液多种 VGF 衍生肽，与无认知障碍组相比显著减少，与其他类型痴呆组 (包括血管性痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆和帕金森病) 相比，多种 VGF 衍生肽的表达量存在差异[21]。

Pasinetti 等发现，肌萎缩侧索硬化患者的脑脊液中 VGF 的衍生肽明显减少。在随后对肌萎缩侧索硬化模型鼠的研究中，Shimazawa 等[19]发现 VGF 对运动神经元的存活起着关键作用，能明显延缓疾病进展和延长生存时间。

5.2 精神疾病

Hunsberger 等 [22] 在对人类志愿者进行情感刺激后发现，VGF 和其他一些神经肽 (如分泌粒蛋白 II 和神经肽 Y) 在海马中被调控表达。在未治疗的精神分裂症患者患病的早期，VGF 的 N 端衍生物 (40 个氨基酸序列) 表达明显增加[23]。对死后大脑研究发现，精神分裂症患者前额叶皮质 VGF 表达增加，大脑皮层 VGF 前体增加。在精神病诊断的前驱期，大约有 1/3 患者有与精神分裂症早期相似的改变，然而当疾病进展至外显性精神病时，却未显示明确的特异相关性[24]。Thakker 等的研究表明，VGF 表达失调可能是双相情感障碍 - 躁郁症的病理生理基础[25]。

5.3 抗抑郁作用

VGF 是一种新发现的具有抗抑郁作用的神经肽，其对情感性精神障碍的研究才刚刚起步。使用选择性敲除 vgf 基因的小鼠进行强迫游泳试验和悬尾试验 （慢性应激造成抑郁症模型） ，与正常组小鼠对照发现，VGF 缺乏型小鼠在这两个试验中的静止不动时间明显增加，提示内源性 VGF 多肽参与情绪调节 注射不同剂量 VGF 肽 (AQEE-30) ，产生剂量相关性的抗抑郁作用。同样证明，VGF 衍生肽 (TLQP- 62) 也具有明显的抗抑郁作用[26]。丙咪嗪长期治疗或电惊厥休克治疗抑郁症模型大鼠，大鼠海马 VGF 多肽的表达明显增加。VGF 对强迫游泳试验抑郁症模型小鼠的影响与 BDNF 和 NPY 诱导的试验结果相当。进一步研究发现，VGF 可以产生长期的、持久的抗抑郁作用，与抗抑郁药的作用类似[27]。最近的临床研究发现，抑郁症患者白细胞 VGF 表达减少，经抗抑郁治疗后，VGF 的表达得以恢复[28]。

6 展望

综上所述，vgf 基因在下丘脑、脑干、垂体等参与协调生殖、压力反应、摄食、昼夜行为和内环境稳定的区域存在稳定表达，提示 VGF 可能与这些特定区域的生物功能有密切关系。VGF

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

作为多种生物活性肽的前体，其衍生物种类繁多、功能各异。然而，在何种条件或刺激下 VGF 生成何种衍生物，及该衍生物具体的作用在很大程度上仍然待定。就中枢神经系统而言，多种 VGF 衍生物在人类脑脊液中被确定，各种衍生物在不同疾病表达量的差异，不仅可能作为疾病诊断和治疗检测的指标，而且可能用于研究相应的组织和细胞功能及神经营养因子作用途径。

随着对 VGF 衍生物（特别是小分子量衍生物）的具体功能及作用机制的深入研究，我们有理由相信 VGF 有可能为抑郁症的治疗开辟一条新途径，可能为肥胖、不孕不育、神经厌食症、运动神经元病、帕金森病和老年痴呆症等临床难题的解决发挥作用。

参 考 文 献（References）

[1] Levi A, Eldridge JD, Paterson BM. Molecular cloning of a gene sequence regulated by nerve growth factor[J]. Science,1985,229:393-395

[2] Matsuo T, Yamaguchi H, Kageyama H, et al. Localization of neuroendocrine regulatory peptide-1 and-2 in human tissues [J]. Regul Pept, 2010,163:43-48

[3] Angelo L Garcia, Shan Kuo Han, William G Janssen, et al. A prohormone convertase cleavage aite within a predicted-helix mediates sorting of the neuronal and endocrine polypeptide VGF into the regulated secretory pathway[J]. J Biolog Chem,2005,280:41595-41608

[4] Mishiro Sato E, Sasaki K, Matsuo T, et al. Distribution of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2, and proteolytic processing of their precursor VGF protein in the rat [J]. J Neuro Chem,2010,114 (4): 1097-1106

[5] Snyder S E, Salton S R. Expression of VGF mRNA in the adult rat central nervous system[J]. J. Comp. Neurol,1998,394:91-105

[6] Snyder S E, Peng B, Pintar J E, et al. Expression of VGF mRNA in developing neuroendocrine and endocrine tissues [J]. Endocrinology, 2003,179:227-235

[7] Andrea Levi, Gian Luca Ferri, Elizabeth Watson, et al. Pro cessing, distribution, and function of VGF, a neuronal and endocrine peptide precursor cellular and molecular[J]. Neurobiology,2004,24:517-533

[8] Hahm S, Fekete C, Mizuno T, et al. VGF is required for obesity induced by diet, gold thioglucose treatment and agouti, and is ferentially regulated in POMC- and NPY-containing arcuate neurons in response to fasting[J]. Neurosci,2002,22:6929-6938

[9] Yamaguchi H, Sasaki K, Satomi Y, et al. Peptidomic identification and biological validation of neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2 [J]. J. Biol Chem,2007,282:26354-26360

[10] Pinilla L, Pineda R, Gaytan F, et al. Characterization of the reproductive effects of the anorexigenic VGF-derived peptide, TLQP-21: in vivo and in vitro studies in male rats[J]. Endocrinol and Metab,2011,301:837-847

[11] Severini C, La Corte G, Improta G, et al. In vitro and in vivo pharmacological role of TLQP-21, a VGF-derived peptide, in the regulation of rat gastric motor functions[J]. Pharmacol,2009,157:984-993

[12] Sibilia V, Pagani F, Bulgarelli I, et al. TLQP-21, a VGF-derived peptide, prevents ethanol-induced gastric lesions: insights into its mode of action[J].Neuroendocrinology,2010,92:189-197

[13] Sibilia V, Pagani F, Bulgarelli I, et al. Characterization of the mechanisms involved in the gastric antisecretory effect of TLQP-21,a vgf-derived peptide in rats[J]. Amino Acids,2010 [Epub ahead of print]

[14] Rizzi R, Bartolomucci A, Moles A, et al. The VGF-derived peptide TLQP-21:a new modulatory peptide for inflammatory pain[J]. Neurosci. Lett,2008,441:129-133

[15] Moss A,Ingram R,Koch S, et al. Origins, actions and dynamic expression patterns of the neuropeptide VGF in rat peripheral and central sensory neurones following peripheral nerve injury[J]. Molecular Pain 2008,4:1-62

[16] Riedl M S, Braun P D, Kitto K F, et al. Proteomic analysis uncovers novel actions of the neurosecretory protein VGF in nociceptive processing[J]. Neurosci,2009,29:13377-13388

[17] Severini C, Ciotti M T, Biondini L, et al. TLQP-21,a neuroendocrine VGF-derived peptide, prevents cerebellar granule cells death induced by serum and potassium deprivation [J]. Neurochem,2008,104:534-544

[18] Zhao Z,Lange D J,Ho L, et al. VGF is a novel biomarker associated with muscle weakness in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), with a potential role in disease pathogenesis [J]. International Journal of Medical Sciences,2008,5:92-99

[19] Shimazawa M,Tanaka H,Ito Y, et al. An inducer of VGF protects cells against ER stress-induced cell death and prolongs survival in the mutant SOD1 animal models of familial ALS [J]. PloS One,2010,5: 15307-15321

[20] Cocco C, D'Amato F, Noli B, et al. Distribution of VGF peptides in the human cortex and their selective changes in Parkinson's and Alzheimer's diseases[J]. J Anat,2010,217:683-693

[21] Selle H, Lamerz J, Buerger K, et al. Identification of novel biomarker candidates by differential peptidomics analysis of cerebrospinal ?uid in Alzheimer's disease[J]. Comb,2005,8:801-806

[22] Hunsberger JG, Newton SS, Bennett AH, et al. Antidepressant actions of the exercise-regulated gene VGF [J]. Nat Med,2007,13:1476-1482

[23] Huang JT, Leweke FM, Tsang TM, et al. Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis [J]. PLoS Med, 2006,3:e428

[24] Huang JT, Leweke FM, Tsang TM, et al. CSF metabolic and proteomic profiles in patients prodromal for psychosis [J]. PLoS One,2007, 2:e756

[25] Thakker Varia S,Jean Y Y,Parikh P,et al. The neuropeptide VGF is reduced in human bipolar postmortem brain and contributes to some of the behavioral and molecular effects of lithium [J]. Neurosci,2010,14:9368-9380

[26] Thakker Varia S, Krol JJ, Nettleton J, et al. The neuropeptide VGF produces antidepressant-like behavioral effects and enhances proliferation in the hippocampus[J]. Neurosci,2007,27:12156-12167

[27] Smita, Thakker Varia, Janet Alder, et al. Neuropeptides in depression: role of VGF[J]. Behav Brain Res,2009,197:262-278

[28] Cattaneo A,Sesta A,Calabrese F, et al. The expression of VGF is reduced in leukocytes of depressed patients and it is restored by effective antidepressant treatment [J]. Neuropsychopharmacology,2010,35:1423-1428

© 1994-2013 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net